



Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 14. mai 2018

Kl.: 09.30 – ca. kl 11.00

Sted: Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Linn Merethe Hefte Bæra, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:

Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Gunn Fredriksen, seniorrådgiver
Hanne Sterten, kommunikasjonsrådgiver
Elisabeth Bryn, Statens Legemiddelverk

Deres ref.

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 14. mai 2018 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

**Mandag 14. mai 2018 klokka 09.30
på Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen.**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 054– 2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 14. mai 2018:

Saksnr.	Sakstittel	
Sak 054-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste	
Sak 055-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 23. april 2018	
Sak 056-2018	Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis	
Sak 057-2018	Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Oppfølging av sak 38-2018	
Sak 058-2018	Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis	
Sak 059-2018	Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35	
Sak 060-2018	MRI screening av kvinner med BRCA1/2 mutasjoner	
Sak 061-2018	Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom	
Sak 062-2018	Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷ Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft	
Sak 063-2018	Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)	
Sak 064-2018	Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi	
Sak 065-2018	FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn <i>Saksdokumentene ettersendes.</i>	
Sak 066-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>	
Sak 067-2018	Eventuelt	

Stjørdal, 7. mai 2018

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

**Sak 055– 2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder
23. april 2018**

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 23. april 2018 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. april 2018 godkjennes.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. april 2018.

Protokoll - godkjent

Vår ref.:
2014/182-340/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:
Oslo, 14.5.2018

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	23. april 2018 – kl. 10.00
Møtested:	Helse Sør-Øst RHF's lokaler, Grev Wedels plass 5, Oslo

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Linn Merethe Hefte Bæra	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (observatør)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	kommunikasjonsdirektør, Helse Nord RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (observatør)
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk - deltok pr. telefon

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør

Sak 43-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Sak 43-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 44-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 9. mars 2018
Sak 45-2018	Krizotinib (Xalkori®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft – en presisering
Sak 46-2018	Krizotinib (Xalkori®) til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft
Sak 47-2018	Ribociclib (Kisqali®) til behandling av lokalavansert brystkreft
Sak 48-2018	Kladribin (Mavenclad®) til behandling av aktiv relapserende remitterende multippel sklerose
Sak 49-2018	Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A
Sak 50-2018	Nonakog beta pegol (Refixia®) til behandling av hemofili B
Sak 51-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>
Sak 52-2018	Referatsaker 1. e-post av 20. mars 2018 fra NN ad. Freestyle Libre <i>E-posten er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13.1.</i>
Sak 53-2018	Eventuelt

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes.

Sak 44-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 9. mars 2018

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 9. mars 2018 godkjennes.

Sak 45-2018 Krizotinib (Xalkori®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft – en presisering

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Krizotinib (Xalkori®)* skal med dagens pris ikke innføres til andrelinjebehandling til voksne pasienter med ALK-positive lungekreft som har progrediert på platinumbasert kjemoterapi.
2. *Krizotinib (Xalkori®)* kan innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) selv om pasientene har startet opp med platinumbasert kjemoterapi mens de har ventet på en avklaring av deres ALK-status.

Sak 46-2018 Krizotinib (Xalkori®) til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Krizotinib (Xalkori®) kan innføres til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Sak 47-2018 Ribociclib (Kisqali®) til behandling av lokalavansert brystkreft

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Ribociklib (Kisqali®)* kan innføres til behandling av kvinner med lokalavansert brystkreft.
2. Anbefalingen forutsetter at prisen på *ribociclib (Kisqali®)* er lik eller lavere enn dagens anbudspris.

Sak 48-2018 Kladribin (Mavenclad®) til behandling av aktiv relapserende remitterende multippel sklerose

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Kladribin (Mavenclad®) kan innføres til behandling av høyaktiv relapserende remitterende multippel sklerose, og legemiddelet inngår i LIS MS-anbud.

Sak 49-2018 Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) innføres ikke nå til behandling av hemofili A. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud for konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. *Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®)* kan innføres som førstevalg dersom dette er det rimeligste legemiddelet av faktor VIII-konsentratene. Resultatet av anbudsprosessen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder, når denne er gjennomført.

Sak 50-2018 Nonakog beta pegol (Refixia®) til behandling av hemofili B

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Nonakog beta pegol (Refixia®) innføres ikke nå til behandling av hemofili B. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud for konvensjonelle faktor IX-konsentrater. Nonakog beta pegol (Refixia®) kan innføres som førstevalg dersom dette er det rimeligste legemiddelet av faktor IX-konsentratene. Resultatet av anbudsprosessen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder, når denne er gjennomført.

Sak 51-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder pr. 12. april 2018 tas til orientering.

Sak 52-2018 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. e-post av 20. mars 2018 fra NN ad. Freestyle Libre
E-posten er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13.1.

Beslutning:

Framlagte sak tas til orientering.

Sak 53-2018 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Oslo, den 14. mai 2018

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 056–2018 Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Fumaderm skal ikke nyttes til behandling av plakkpsoriasis.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Fumaderm ikke skal nyttes til behandling av plakkpsoriasis.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens Legemiddelverk (SLV) la fram en orienteringssak til Bestillerforum 23.04.18, sak 50-18. Fagdirektørene velger å følge denne opp med en sak til Beslutningsforum for nye metoder.

Fumaderm (fumarsyrederivater, kombinasjon) inneholder dimetylfumarat som en av sine innholdsstoffer og har samme indikasjon som Skilarence (dimetylfumarat) som fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge i november 2017. Fumaderm på sin side har ikke norsk MT men har noen få brukere som fikk godkjent individuell stønad på blå resept før Skilarence fikk norsk MT. Finansieringsansvaret for dimetylfumarat er allerede plassert hos RHF-ene, og Beslutningsforum har i sak 39-2018 vedtatt at legemidlet kan tas i bruk mot plakkpsoriasis fra og med 1.5.2018:

Dimetylfumarat (Skilarence) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling og som

- 1. allerede er behandlet med biologiske legemidler og ikke har respons på disse. eller*
- 2. allerede er behandlet med biologiske legemidler og er intolerante mot disse. eller*
- 3. er uegnet for behandling med biologiske legemidler.*

Fra 1. mai 2018 vil det ikke lenger være mulig å få innvilget stønad over folketrygden for Fumaderm, og det er opp til RHF-ene i hvilken grad det skal kunne forskrives på h-resept videre. SLV vurderer behovet for en hurtig metodevurdering som begrenset ettersom det finnes innførte alternativer med markedsføringstillatelse som inneholder dimetylfumarat (Skilarence).

RHF-ene må også beslutte om det skal være en overgangsordning for pasienter som har en gyldig blåresept på Fumaderm som er forskrevet før 1. mai 2018.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og den informasjonen de har fått fra SLV, og gjør her følgende vurdering. I tråd med SLVs vurdering bør Fumaderm ikke nyttes til denne pasientgruppen og fagdirektørene mener at de aktuelle pasientene som per i dag har en slik blåresept, kan nytte resepten på Fumaderm til behandling av plakkpsoriasis så lenge den er gyldig. Etter dette skal ikke resepter fornyes og pasienten må få vurdert et annet alternativt legemiddel.



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 057– 2018 Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – oppfølging av sak 38-2018

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – oppfølging av sak 38-2018* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Brodalumab (Kyntheum®)* kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. En innføring forutsetter at bruken skal styres av rangering i LIS-anbud.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – oppfølging av sak 38-2018*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Oppfølging av sak 38-2018 - Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Anbefaling

1. Fagdirektørene anbefaler at Brodalumab (Kyntheum®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. En innføring forutsetter at bruken skal styres av rangering i LIS-anbud.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum hadde denne metoden til vurdering den 20.11.2017 i sak 102-2017, hvor det besluttet følgende:

1. *Beslutningsforum for nye metoder ønsker å innføre brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.*
2. *Beslutningen om innføring eller ikke innføring av brodalumab (Kyntheum) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis utsettes inntil det foreligger en pris som står i et rimelig forhold til prisen for den valgte komparator og den effektdokumentasjon som lå til grunn i den aktuelle hurtigmetodevurderingen.*
3. *Brodalumab (Kyntheum) skal ikke tas i bruk til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, før medikamentet har vært med i anbud og anbudet trer i kraft den 1. mai 2018. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum*

Det kom ny pris på nyåret 2018 og metoden ble igjen vurdert i sak 38-2018, hvor det besluttet følgende:

Brodalumab (Kyntheum) skal ikke tas i bruk til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) har hatt flere runder med forhandlinger med firmaet LEO og fått bedre pris på brodalumab (Kyntheum®).

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis den 22.08.2017. Statens legemiddelverk (SLV) var forslagsstiller. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Leo Pharma. SLV mottok dokumentasjon 31.05.2017. Saksbehandlingstiden var 147 dager, inkludert 14 dager i påvente av tilbakemelding fra produsenten.

Plakkpsoriasis: Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. SLV vurderer at sykdommen er alvorlig. Siden Leo Pharma leverte en kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter minst like god effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator utførte SLV tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling: Brodalumab (Kyntheum®) er et nytt legemiddel mot psoriasis, som virker ved å hemme effekten av interleukin 17. I denne metodevurderingen sammenlignes brodalumab (Kyntheum®) med andre biologiske legemidler mot psoriasis. SLV vurderte i metodevurderingen om det har tilsvarende effekt og sikkerhet, og om det dermed kan inngå i LIS-anbudet.

Brodalumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling. Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Biologiske legemidler til bruk ved autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. I LIS-anbudet er det åpnet for at legen kan velge et annet legemiddel dersom det er dokumentert ulik effekt i sammenlignende studier. Metodevurderingen sammenligner med/viser til studier der det er dokumentert ulike effekter av de ulike behandlingsalternativene. SLV vurderer at effekten og sikkerheten til brodalumab er minst like god som dagens standardbehandling, og har vurdert at det er akseptabelt å nytte en kostnadsminimeringstilnærming. Forholdet mellom kostnad og nytte er altså ikke sammenlignet med andre behandlingsalternativ. Man vet derfor ikke hvor mye høyere pris som kan rettferdiggjøres på bakgrunn av bedre effekt i disse studiene.

Biologiske legemidler administreres ulikt, noen som injeksjon og noen som infusjon. Brodalumab administreres ved subkutan injeksjon. Om lag 3 000 - 5 000 pasienter er aktuelle for behandling med brodalumab hvert år i Norge.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: SLV valgte ustekinumab som hovedkomparator i analysen. Effekten av brodalumab ved plakkpsoriasis er dokumentert gjennom kliniske

studier hvor Kyntheum er sammenlignet med ustekinumab og placebo. Det er nyttet sykdomsspesifikke skalaer og tilgjengelige livskvalitetsdata. SLV mener at effekten er godt dokumentert og at analysene støtter at brodalumab er minst like god som ustekinumab. SLV mener det er tilstrekkelig godt dokumentert at det ikke er forskjeller av betydning i bivirkningsprofilen mellom ustekinumab og brodalumab.

Helseøkonomi: Siden effekten av legemiddelet er minst like god som komparator mener SLV at en kostnadsminimeringstilnærming er tilstrekkelig. Brodalumab kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med de biologiske legemidlene dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet som det sammenlignes mot.

Resultatet av neste anbud vil være gjeldende fra 01.05.2018. Vi har fra LIS fått opplyst at Jansen [redacted] for ustekinumab (Stelara®)¹ i det aktuelle LIS-anbudet. Med den nye prisen vil rangeringen for denne indikasjonen være slik:

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 1 Priser i anbud LIS 1806 TNF BIO – kostnader for 2-års behandling, AUP inkl. moms

Det første året vil ha høyere kostnader siden oppstartsdoseringene er høyere enn vedlikeholdsdosering. Vi har ikke kostnadseffektopplysninger med dagens pris.

[redacted]
[redacted]
[redacted] De fleste nye pasienter settes på det rimeligste alternativet.

I følge kliniske eksperter blir føringer fra LIS-anbudet fulgt. Alle som trenger behandling får i dag behandling, gruppen vil ifølge LIS ikke utvides.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, innspill fra LIS, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

¹ ustekinumab (Stelara®) har flere indikasjoner og vi vil fremme en egen sak for ustekinumab (Stelara®) til behandling av Crohns sykdom

Prisen er enda høy, men en innføring av denne metoden/legemiddelet vil sannsynligvis heller redusere de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen enn å øke dem. Et legemiddel kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet som det sammenlignes mot. Dersom effektforskjeller mellom brodalumab og biologiske legemidler skal brukes for forsvare en eventuell høyere pris for brodalumab, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve	Nei.

	Metode	Kommentar
	kompetansehevende tiltak?	
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	Siden studier viser at det kan være effektforskjell mellom ulike behandlingsalternativer, kan det ved senere LIS-anbud vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

Vedlegg og linker:

1. Vedlegg 1 Ny pris - Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS) 19.04.2018 (u.off, jf. Off.lova § 23, 1. ledd.)
2. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brodalumab%20-%20HMV.pdf>



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 058– 2018 Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Guselkumab (Tremfya®)* innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. *Guselkumab (Tremfya®)* kan ikke tas i bruk før medikamentet har vært med i et anbud hvor det blir gitt en ny lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Anbefaling

1. Fagdirektørene anbefaler at Guselkumab (Tremfya®) ikke kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Guselkumab (Tremfya®) kan ikke tas i bruk før medikamentet har vært med i et anbud hvor det blir gitt en ny lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis den 21.08.2017. Statens legemiddelverk (SLV) var forslagsstiller. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Janssen-Cilag AS. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Biologiske legemidler til bruk ved autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. I LIS-anbudet er det åpnet for at legen kan velge et annet legemiddel dersom det er dokumentert ulik effekt i sammenlignende studier.

Plakkpsoriasis: Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. Metodevurderingen er

avgrenset til å vurdere om guselkumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling med guselkumab: Guselkumab er et nytt legemiddel mot psoriasis, som virker ved å hemme effekten av interleukin 17. Det er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis.

Biologiske legemidler administreres ulikt, noen som injeksjon og noen som infusjon. Guselkumab administreres ved subkutan injeksjon. Om lag 1500-2500 pasienter er aktuelle for denne behandlingen.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: I denne metodevurderingen sammenlignes guselkumab med adalimumab.

SLV mener det er godt dokumentert at guselkumab har statistisk signifikant bedre effekt enn placebo og adalimumab i behandling av psoriasis, vist ved relevante og anerkjente kliniske utfallsmål. I de gjeldende LIS-anbefalingene antas det at alle legemidlene som inngår i anbudet har omtrent tilsvarende effekt og sikkerhet, og valg av behandling skal derfor primært styres av pris. I en nylig publisert metaanalyse av legemidler som benyttes til behandling av psoriasis utført av Cochrane Library, ble det ikke vist noen statistisk signifikante effektforskjeller mellom de tre TNF-hemmerne som er i bruk i klinisk praksis (adalimumab, etanercept og infliximab), mens det ble vist at IL-hemmere (deriblant ustekinumab og sekukinumab) var signifikant mer effektiv enn disse. Videre er det i direkte sammenlignende kliniske studier dokumentert at IL-hemmerne ustekinumab og sekukinumab har bedre effekt enn TNF-hemmeren etanercept.

Helseøkonomi: SLV har ikke vurdert om behandling med Tremfya® er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av plakkpsoriasis. Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

SLV vurderer at effekten og sikkerheten av guselkumab er minst like god som komparator. Forholdet mellom kostnad og nytte er altså ikke sammenlignet med andre behandlingsalternativ. Man vet derfor ikke hvor mye høyere pris som kan rettferdiggjøres på bakgrunn av bedre effekt i disse studiene.

Vi har fra Divisjon legemidler i Sykehusinnkjøp (LIS) mottatt en oversikt over priser som nå ligger inne i anbudet. Resultatet av neste anbud vil være gjeldende fra 01.05.2018¹. Med de nye prisene vil rangeringen for denne indikasjonen være slik:

¹ Det vil bli gjort oppdateringer/justeringer etter Beslutningsforums møte 14.05.18.

Tabell 1 Priser i anbud LIS 1806 TNF BIO – kostnader for 2-års behandling, AUP inkl. moms

2-års kostnad for Tremfya® (guselkumab) med tilbudspris er [redacted]. Det første året vil ha høyere kostnader siden oppstartsdoseringene er høyere enn vedlikeholdsdosering. Vi har ikke kostnadseffektopplysninger med dagens pris. Tremfya® (guselkumab) har en høy pris og det kan vanskelig forsvares når effekten i denne anbudssituasjonen anses likeverdig med de andre produktene. Dersom Tremfya® (guselkumab) skulle tas i bruk vil dette ha ført til økte utgifter.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, innspill fra LIS, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Prisen er for høy, og en innføring av denne metoden/legemiddelet vil sannsynligvis øke de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen. Dersom det er effektforskjeller mellom guselkumab og andre biologiske legemidler og at det kan forsvare en eventuell høyere pris for guselkumab, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske	Ja.

	Metode	Kommentar
	praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper. Det er ellers ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	Siden studier viser at det kan være effektforskjell mellom ulike behandlingsalternativer, kan det ved senere LIS-anbud vurderes om både nytte og kostnad bør

	Metode	Kommentar
		være grunnlag for rangering i anbefalingene.

Tabell 2 Vurdering

Vedlegg og linker:

1. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
2. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
3. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Guselkumab%20-%20hurtigmetode.pdf>

Logg og tidsbruk for metodevurderinger Guselkumab (Tremfya®) til behandling av moderat til alvorlig Psoriasis

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.06.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.08.2017
Kontakt med produsent opprettet	02.06.2017
Dokumentasjon mottatt	22.12.2017
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	19.04.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	03.05.18
Dato mottatt i RHF-ene	03.05.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	118 dager
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 03. mai 2018

Sak til beslutning: ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 19.04.2018 med tittel «Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis», ID2017_065.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 02.05.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 059–2018 Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Bruk av fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35* kan nyttes dersom dette anses å være det beste behandlingsalternativet. Metoden innføres ikke som et tilbud til alle de pasienter med diabetes som ikke har lyktes med å gå ned i vekt.
2. Vurdering av bruk av denne behandlingen skal foretas av egne helseforetak. Den må ikke inngå som en del i offentlige anskaffelser.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35

Anbefaling

1. Fagdirektørene anbefaler at bruk av fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35 kan nyttes dersom dette anses å være det beste behandlingsalternativet. Det gis ikke en anbefaling om at denne metoden innføres som et tilbud til alle de pasientene med diabetes som ikke har lykket med å gå ned i vekt.
2. Fagdirektørene anbefaler at vurderingen av om den behandlingen skal benyttes skal foretas av egne helseforetak. Den må ikke inngå som en del i offentlige anskaffelser.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte den 22.08.2016 en fullstendig metodevurdering på kirurgi i behandling av type 2-diabetes, ved kroppsmasseindeks (KMI/BMI) under 35 kg/m².

Metodevurderingen er utarbeidet av Folkehelseinstituttet (FHI). Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Fra metodevurderingen

Diabetes: Diabetes skyldes mangel på insulin og / eller nedsatt insulinvirkning (insulinresistens), og kan deles i flere undertyper. Felles for de alle er økt konsentrasjon av glukose i blodet. Diabetes type 2 er den vanligste formen og utgjør cirka 80 – 90 prosent av all diabetes. Forekomsten av sykdommen har økt betydelig de senere år, og det er anslått at cirka 218000 (4,3 prosent) personer har diabetes type 2 i Norge i dag. I tillegg har sannsynligvis også en stor andel personer en udiagnostisert diabetes.

Symptomene ved for høyt blodsukker er ofte uspesifikke, og inkluderer tretthet, slapphet, hyppig vannlatning, tørste, soppinfeksjoner, sår som ikke gror, kvalme og forvirring. Langtidskomplikasjoner ved dårlig regulert diabetes er hjertekarsykdommer som hjerteinfarkt, slag, sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og nevropatier. Diabetes er en alvorlig sykdom, og kan gi økt dødelighet av spesielt hjerteinfarkt og hjerneslag særlig når sykdommen oppstår ved samtidig fedme.

Behandling: Vanlig behandling av diabetes type 2 er livsstilsendringer og medikamentell behandling. Livsstilendringene omfatter i hovedsak å justere til mer riktig kosthold, vektreduksjon og fysisk aktivitet.

Vektreduksjon: Det er indikasjoner på at selv en vekt nedgang på fem til ti prosent samt 30 til 60 minutter daglig fysisk aktivitet på moderat intensitet kan ha en klinisk gunstig effekt. I henhold til norske og internasjonale kriterier er fedmekirurgi en mulig behandling for personer med diabetes type 2 og fedme, det vil si når KMI er 35 eller mer (ved fedme grad II og III), når standard behandling ikke har ønsket effekt. En metodevurdering fra Kunnskapssenteret om langtidseffekter etter fedmekirurgi fant at fedmekirurgi kunne gi tilbakegang av diabetes type 2 hos cirka 70 % av disse personene. I nye retningslinjer for behandling av diabetes type 2 åpner flere land for å vurdere fedmekirurgi også for personer med diabetes type 2 og KMI under 35 dersom intensiv livsstilsbehandling (atferdsbehandling, kalori restriksjon, fysisk aktivitet og eventuelt vektreduserende medikamenter) og medikamentell behandling ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Dette gjelder også i Norge der de nye retningslinjene for diabetesbehandling anfører at «Vektreduserende kirurgi kan også være aktuelt hos enkelte pasienter med KMI mellom 30 og 35 etter en grundig utredning og vurdering av et tverrfaglig team med spesiell ekspertise på vektreduserende kirurgi (tredjelinjetjeneste/regionalt senter)».

Det finnes ulike hypoteser for hvorfor og hvordan fedmekirurgi kan ha effekt på tilbakegang av diabetes, men de nøyaktige mekanismene er ikke klarlagt. Vekttap og økt følsomhet for insulin er antatt sentrale virkningsmekanismer. Kort tid (dager) etter fedmekirurgi vil lavt matinntak bedre leverens insulinfølsomhet som medfører lavere fastende blodsukker. I tillegg vil raskere transport av næring til spesialiserte celler i tynntarmen medføre økt produksjon av glukagonliknende peptid 1 (GLP-1) etter måltider. Økt GLP-1 gir økt insulinsekresjon, økt metthet og lavere blodsukker etter måltider. Senere (uker/måneder) vil vektreduksjon også medføre økt insulinfølsomhet (for eksempel i muskel) og gi lavere blodsukker. Andre ukjente og mindre kartlagte mekanismer er trolig også involvert. Fedmekirurgi utføres i dag ved bruk av kikkhullskirurgi (laparoskopi).

De vanligste kirurgiske metodene som kan benyttes ved fedme og diabetes i Norge i dag er gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi (langsgående ventrikkelseksjon). Begge metodene gjør det enklere å gå ned i vekt fordi man blir fortere mett og mindre sulten etter operasjonen.

Dokumentasjon av effekt: FHI har utført et systematisk søk etter randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier. For vurdering av sikkerhet søkte de også etter studier uten kontrollgruppe (registerstudier) med deltakerantall over 500. En svensk metodevurdering som oppfylte inklusjonskriteriene, ble benyttet som grunnlag for innhenting av studier publisert før 2016. Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert for alle studiene. 11 studier ble inkludert; fire randomiserte (RCT) og fire prospektive og to retrospektive ikke-randomiserte kontrollerte studier samt én stor registerstudie uten kontrollgruppe. Totalt var det inkludert 534 pasienter i de kontrollerte studiene hvorav 257 gjennomgikk eller var randomisert til fedmekirurgi. Registerstudien hadde inkludert 1300 opererte pasienter. Én RCT og én ikke-randomisert studie benyttet operasjonsmetoder som ikke utføres i spesialisthelsetjenesten i Norge. Oppfølgingstiden var ett og to år i de fleste studiene. Resultatene for effekt i de randomiserte og de ikke-randomiserte studiene samsvarte. Hovedfunnene har FHI oppsummert slik:

FHI har utført en metodevurdering som omhandler effekt, sikkerhet og en helseøkonomisk evaluering av fedmekirurgi for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 sammenliknet med standard behandling. Fire randomiserte- og seks ikke-randomiserte studier samt en stor registerstudie uten kontrollgruppe ble inkludert. Utfallsmålene var diabetes type 2 målt som endring i blodsuktermål og /eller antall pasienter definert i bedring eller forverring, livskvalitet, vektendring, dødelighet, bivirkninger og diabetesrelatert sykdom. Blodtrykk og lipider var ikke utfallsmål i denne metodevurderingen. Her er en punktvis oppsummering:

- I gjennomsnitt oppnådde 44 % av pasientene i kirurgigruppen remisjon av diabetes type 2 sammenliknet med 3 % i kontrollgruppen. FHI har middels tillit til effektestimatet.
- HbA1c konsentrasjoner ble i gjennomsnitt redusert med 1 til 1,5 prosentpoeng mer sammenliknet med standard behandling. FHI har middels tillit til effektestimatet.
- Fastende glukosekonsentrasjoner ble redusert. FHI har middels tillit til effektestimatet.
- KMI ble i gjennomsnitt redusert med 4 til 5 kg/m² mer i kirurgigruppen sammenliknet med standard behandling. FHI har middels tillit til effektestimatet.
- I registerstudien ble det rapportert at 30-dagers dødelighet, alvorlig morbiditet og sammensatt morbiditet var henholdsvis 0,15 %, 0,7 % og 4,2 % blant 1300 opererte pasienter.

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og KMI under 35 kan gi tilbakegang av diabetes. På grunn av kort oppfølgingstid i studiene er det vanskelig å forutsi hvordan fedmekirurgi påvirker framtidige helseeffekter og helsekostnader ved diabetes. Effekt og sikkerhet utover to år bør undersøkes i videre studier.

Den største begrensingen ved dokumentasjonen i denne metodevurderingen er kort oppfølgingstid i de inkluderte studiene. Effekt og sikkerhet utover to år var ikke rapportert. Det var for få studier til å gjøre relevante subgruppeanalyser av KMI-klasser og

operasjonsmetoder. Det var også inkludert få pasienter i studiene som hadde undersøkt effekten av fedmekirurgi på remisjon av diabetes og som samtidig hadde benyttet operasjonsmetoder som var relevante for norske forhold.

Helseøkonomi: Fedmekirurgi koster mellom 83 500 og 118 000 kroner per pasient i året behandlingen gis, mens livsstilsbehandling koster mellom 23 400 og 52 200 kroner per pasient i helsetjenesteperspektivet. Beregning av kostnadsestimatene baserte FHI på beskrivelse av behandlingsprogram som de hadde mottatt.

Siden langsiktig effekt av kirurgi er usikker, er det vanskelig å forutsi hvordan behandlingen skal påvirke framtidige helsekostnader knyttet til behandling og komplikasjoner av diabetes. Det er utfordrende å anslå hvor mange pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 som kan være aktuelle for kirurgisk behandling. Tall på aktuelle pasienter avhenger blant annet av hvor mange som ønsker en slik operasjon, hvor mange som har kontraindikasjoner og høy operasjonsrisiko. Vi har ikke tall på dette. Det er derfor vanskelig å anslå budsjettvirkning ved en innføring av metoden. Med en antakelse om at cirka 10 % av pasienter med nylig stilt diagnose og KMI under 35 kunne være aktuelle for kirurgi, og at cirka en tredjedel hadde ønsket seg en kirurgisk behandling kan det være at mellom 300 og 400 pasienter som er aktuelle for behandling årlig.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. I tillegg har fagdirektørene hatt dialog med Senter for sykelig overvekt i Helse Sør-Øst.

Dokumentasjonen av effekt utover to år er mangelfull, men fagdirektørene mener at effektdokumentasjon viser at noen kan ha nytte av metoden. Det er derfor ikke grunnlag for å gi andre føringer enn de som står i de nye retningslinjene for diabetesbehandling; Vektreduserende kirurgi kan være aktuelt hos enkelte pasienter med KMI mellom 30 og 35 etter en grundig utredning og vurdering av et tverrfaglig team med spesiell ekspertise på vektreduserende kirurgi.

En eventuell utvidelse av et tilbud om fedmekirurgi kan løfte spørsmål om kapasitet, potensielle investeringsbehov, behov for spesialisert personell og omorganisering av tilbudet. Det er av vesentlighet at utredning og vurderingen gjøres av utpekt ekspertise i helseforetakene som sørger for at tilbudet gis i tråd med føringene, og at det ikke overlates til private leverandører.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser,	Ja.

	Metode	Kommentar
	kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Dokumentasjonsgrunnlaget er sparsomt.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	De fleste inkluderte studiene hadde rapportert bivirkninger og uønskede hendelser som oppsto i løpet av det første og andre oppfølgingsåret, men en oppfølging utover denne perioden var sparsom, og kun undersøkt hos et lite antall pasienter
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Det er utfordrende å anslå hvor mange pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 som kan være aktuelle for kirurgisk behandling. I tillegg er langtidseffekten usikker.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	En eventuell utvidelse av et tilbud om fedmekirurgi kan løfte spørsmål om kapasitet, potensielle investeringsbehov, behov for spesialisert personell og omorganisering av tilbudet.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Se over, pkt. 6.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Se over, pkt. 6.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, metoden kan nyttes dersom dette anses å være det beste behandlingsalternativet.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Fagdirektørene anbefaler at vurderingen av om den behandlingen skal benyttes skal foretas av

	Metode	Kommentar
		egne helseforetak. Den må ikke inngå som en del i offentlige anskaffelser.

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg – metodevurdering
3. Link til fullstendig metodevurdering :
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Fedmekirurgi%20ved%20diabetes%20type%202%20Rapport%202018%20V2.pdf>

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 1. mars 2018

Sak til beslutning: ID2016_059_Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35

Herved oversendes fullstendig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert februar 2018 med tittel «Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35 », ID2016_059.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene hadde 21.02.2018 klarert at rapporten kunde sendes til beslutning i de regionale helseforetakene. Folkehelseinstituttet brukte deretter noen dager for å ta frem en ferdigstilt versjon (versjon 2) av rapporten, og sekretariatet for Nye metoder mottok ferdigstilt versjon 01.03.2018.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen

Seniorrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks under 35

Fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.06.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.08.2016
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Første møte med faggruppe	
LIS/sykehusinnkjøp kontaktet for første gang	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	01.03.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	21.02.2018
Dato mottatt i RHF-ene	17.04.2018
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 060–2018 MRI screening av kvinner med BRCA1/2 mutasjoner

Saken utsettes.



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 061–2018 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Ustekinumab (Stelara®)* skal ikke innføres til behandling av Crohns sykdom.
2. *Ustekinumab (Stelara®)* kan inngå i senere anbud dersom det blir gitt en ny og lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 04.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom

Anbefaling

1. Fagdirektørene anbefaler at Ustekinumab (Stelara®) ikke skal innføres til behandling av Crohns sykdom.
2. Ustekinumab (Stelara®) kan inngå i senere anbud dersom det blir gitt en ny og lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD) den 19.08.2016. Janssen-Cilag var forslagsstiller. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten SLV mottok dokumentasjon 22.12.2016. SLV har fått ytterligere dokumentasjon to ganger. Saksbehandlingstiden har vært 342 dager. Saksutredningen ble ikke stoppet under perioden hvor det ble bedt om ytterlig dokumentasjon. Divisjon legemidler i Sykehusinnkjøp (LIS) har etter at metodevurderingen var ferdigstilt vært i dialog med firma og fått pris. Firmaet har nå ikke lagt inn en pris i anbudet, anbudet vil være gjeldende fra 01.05.2018.

Crohns sykdom er en kronisk betennelsessykdom (inflammatorisk sykdom). Den kan ramme alle deler av tarmsystemet fra leppene til endetarmsåpningen. Den vanligste delen av tarmsystemet som er påvirket, er overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen. Det betente området blir rødt, hovent, smertefullt og det kan blø. Typiske plager ved Crohns sykdom er tilbakevendende magesmerter. Ofte er det også diaré, med eller uten blod. Andre symptomer kan være følelse av oppblåsthet, kvalme, brekninger, nedsatt matlyst og

vektttap. Sykdomsforløpet varierer. Mange er helt symptomfrie i lange perioder, men nesten alle får tilbakefall. Sykdommen finnes hos gjennomsnittlig 1-2 av 1000 personer.

SLV viser til metodevurderingsrapporten for vedolizumab (Entyvio®) når de vurderer alvorlighet. Crohns sykdom er en tilstand med moderat alvorlighetsgrad. Helsetapet for pasientene tilsvarer ca. 11 gode leveår, det vil si 32 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Ustekinumab (Stelara®) er et monoklonalt antistoff, en interleukinhemmer blant immunsuppressiver. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen f.eks. antigener som er medvirkende for patologiske reaksjoner. Ustekinumab (Stelara®) finnes som infusjonsvæske og til subkutan injeksjon og kan gis ved flere sykdommer. I tillegg til Crohns sykdom er det markedsføringstillatelse for bruk til ulike grader/varianter av psoriasis, dette er ikke metodevurdert. SLV mener at ustekinumab vil brukes til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD). Ustekinumab til behandling av CD skal innledes med en intravenøs enkeltdose. Deretter skal behandlingen fortsette med subkutane injeksjoner. Den første subkutane dosen bør gis i uke 8 etter den første intravenøse dosen. Etter dette anbefales dosering hver 12. uke. Antall pasienter med CD som er aktuelle for behandling med ustekinumab er beregnet til å være omkring 600 for den pasientpopulasjonen som ikke kan bruke TNF-alfa hemmere og 1900 for den pasientpopulasjonen som har mistet respons eller ikke kan bruke konvensjonell terapi. Dette antallet er usikkert og er basert på Janssen-Cilags antagelser.

SLV mener at infliksimab, adalimumab og vedolizumab er relevante komparatorer i denne sammenheng. På grunn av manglende dokumentasjon på utfallsmål mente Janssen-Cilag at det ikke var mulig å gjøre en sammenligning mellom ustekinumab og infliksimab. SLV mener at mangel på dokumentasjon ikke er grunn i seg selv til å utelukke et preparat som komparator. Infliksimab er en relevant komparator.

Effekten av ustekinumab (Stelara®) er dokumentert gjennom tre kliniske studier hvor Stelara ble sammenlignet med placebo. Den innsendte dokumentasjonen viser at ustekinumab trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet som adalimumab og vedolizumab. En indirekte sammenligning mellom Stelara og andre TNF-alfa hemmere er lagt til grunn for å dokumentere den relative effekten mellom Stelara og henholdsvis vedolizumab, infliksimab og adalimumab. SLV mener at den relative effekten mot infliksimab ikke er godt dokumentert, og at den relative effekten mot vedolizumab og adalimumab er tilstrekkelig dokumentert.

Det er etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til Crohns sykdom, og SLV mener at ustekinumab (Stelara®) vil være kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Det er ikke dokumentert at ustekinumab (Stelara®) er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler til

tilsvarende bruksområde. Effekten av ustekinumab (Stelara®) sammenlignet med infliksimab er ikke dokumentert.

Ustekinumab (Stelara®) har per i dag den høyeste kostnaden av alle produktene som er aktuelle å sammenligne med og firmaet har valgt å ikke delta i dette LIS-anbudet. Kostnaden de to første årene vil være [REDACTED] Her er prisene for de andre produktene til behandling av Crohns sykdom i anbudet for 2018 (to års kostnad):

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Legemiddelkostnadene ved bruk av ustekinumab er vesentlig høyere enn infliksimab. Beslutningsforum besluttet i sak 51-2015 å innføre vedolizumab (Entyvio®) til behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. De andre aktuelle biologiske legemidlene ble tatt i bruk før system for innføring av nye metoder ble etablert.

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene. En annen årsak til økte utgifter vil være dersom det er enkeltpasienter som med en innføring av ustekinumab vil få et nytt behandlingsalternativ, f.eks. ved manglende respons på de andre alternativene.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV og prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Fagdirektørene anbefaler at ustekinumab (Stelara®) ikke skal nyttes til behandling av Crohns sykdom. Ved senere LIS-anbud kan det vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i LIS-anbefalingene.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske	Ja.

	Metode	Kommentar
	praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Effekten av ustekinumab sammenlignet med infliksimab er ikke dokumentert.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene. Med dagens pris vil en innføring føre til økte utgifter.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Følggebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Link til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_064_Rapport.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Geir Bøhler

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 21. desember 2017

Sak til beslutning: ID2016_064_Ustekinumab (Stelara) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 29.11.2017 med tittel «Ustekinumab (Stelara) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom.», ID2016_064.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 21.12.2017 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Sekretariat

Nye metoder

E-mail: Nyemetoder@helsedir.no

Tlf: + 47 24 16 37 91

Helsedirektoratet

Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2

www.nyemetoder.no



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

**Sak 062–2018 Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på
¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft**

Saken utsettes.



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 063–2018 Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Edaravone innføres ikke til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)*.

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at edaravone ikke innføres til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt et notat fra Statens legemiddelverk (SLV) som gjelder Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). I sak 144-2017 ba Bestillerforum SLV om å gjennomføre en hurtig metodevurdering. Dersom firmaet ikke hadde anledning til å levere dokumentasjon, skulle SLV bruke tilgjengelige data til å gjennomføre en metodevurdering.

Edaravone har ikke europeisk markedsføringstillatelse (MT), men er godkjent til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) i USA, Japan og Sør-Korea. Produsenten har ansvar for å sende inn dokumentasjon som grunnlag for vurdering av MT. SLV har vært i kontakt med firmaet Mitsubishi Tanabe i prosessen, men har ikke mottatt noen dokumentasjon derfra.

SLV har i notatet oppsummert tilgjengelig informasjon og publiserte kliniske data fra bruk av edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Hovedkilder for informasjonen er de publiserte kliniske studiene, publiserte deler av vurderingen av søknad om markedsføringstillatelse i USA og innspill fra kliniske eksperter.

Fra notatet

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra sentralnervesystemet til musklene (motoriske nerver) gradvis går til grunne.

Sykdommen forekommer oftest hos personer i alderen 60-85 år, og opptrer litt oftere hos menn enn hos kvinner. Det oppstår ca. 2,5-3 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år i Norge, mens prevalensen er ca. 400 pasienter. Det er påvist økende forekomst av personer over 60 år som dør med ALS-diagnose i Norge, mens forekomsten blant yngre er stabil.

Årsaksmekanismen til sykdommen er ikke fullt ut kjent, men arvelige faktorer spiller en rolle hos en undergruppe på 5-10 %. Mens man tidligere antok at sykdommen kun rammet nerver til musklene, har det senere blitt avdekket at opp mot halvparten også utvikler kognitive symptomer preget av personlighetsendring med redusert empati og eksekutive funksjoner. Sykdommen er progredierende, det utvikles muskelsvinn og pasientene blir etter hvert immobilisert og får problemer med å bruke armene. Musklene i svelget vil også rammes slik at det blir vanskelig å svelge mat og drikke, og de fleste pasientene dør av luftveisinfeksjoner og sviktende lungefunksjon innen få år.

ALS er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Gjennomsnittlig levetid etter diagnosen er stilt er 3 år, men med betydelig variasjon i gruppen. Om lag 5-10 % av pasientene er i live etter 10 år. Ved å kombinere en livskvalitetsvekt med en gjennomsnittlig levetid på 3 år, beregnes antall forventede gjenstående kvalitetsjusterte leveår (QALY) etter diagnose av ALS til 1,4 QALY. Dette tilsvarer et absolutt prognosetap på 17,4 QALYs ved en gjennomsnittsalder på 60 år.

Det finnes ingen nasjonal retningslinje fra Helsedirektoratet for diagnostisering og behandling av ALS. Behandlingen retter seg hovedsakelig mot å dempe sykdomssymptomene, da det per i dag ikke finnes kurerende behandling for ALS. Den eneste medikamentelle behandlingen man kjenner til med norsk godkjenning som bremser utviklingen av sykdommen noe er riluzol (Rilutek®). Effekten av denne medisinen er imidlertid ganske liten. Edaravone, metoden som her vurderes, antas å virke ved å eliminere lipidperoksider og hydroksylradikaler, og på denne måten beskytte nerveceller mot skade fra frie radikaler.

Behandlingen gis som intravenøs infusjon over 60 minutter per dosering. Den initieres med daglig dosering i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold. I etterfølgende sykluser doseres legemidlet i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold. Det er identifisert tilfeller av mulig hypersensitivitet og anafylaksi forbundet med bruk. Den mest alvorlige bivirkningen i edaravonearmen var endrede leververdier.

I kun en av tre identifiserte publikasjoner med opphav i fire ulike studier konkluderte forfatterne med en positiv effekt av edaravone sammenlignet med placebo. Det ble da konkludert med at edaravone viste effekt kun hos en liten, strengt selektert undergruppe av

pasienter med ALS med ennå lite uttalt, men progressiv sykdom. Primært endepunkt var endring i ALSFRS-R, en skala som måler tap av funksjonsevne hos personer med ALS, mens sekundære endepunkter inkluderte mål av lungefunksjon, livskvalitet og tid til død eller definert sykdomsrelatert hendelse. Mens pasientene i intervensjonsarmen tapte 5,01 poeng, tapte pasientene i placeboarmen 7,5 poeng målt med ALSFRS-R gjennom den ene studieperioden som var på 24 uker. Dette tilsvarer en forskjell på 2,49 poeng og er iht. forfatterne en statistisk signifikant forskjell mellom studiearmene mht. funksjonstap. European Medicin Agency (EMA) henviser i sin retningslinje til forskning som rapporterer et forventet funksjonstap på ett poeng per måned for disse pasientene, noe som med studiens varighet ville tilsvare seks poeng. En uttalelse vedrørende edaravone utarbeidet i fellesskap av europeiske nevrologer oppgir 5,6 poeng som forventet ALSFRS-R-tap (skala for funksjon) over 6 måneder. Det påpekes i en kommentar til den kliniske studien at progresjonsraten økte betydelig i placeboarmen i behandlingsperioden sammenlignet med i observasjonsperioden før randomisering, uten at dette kan forklares. Forskjell i klinikernes vurdering av pasientens ALSFRS-R skår trekkes frem som en mulig faktor som kan ha påvirket resultatene. Det er grunn til å tro at effekten av edaravone avtar med økende alvorlighet av sykdommen.

Hele studieprogrammet for edaravone er gjennomført på japanske pasienter. Det er foretatt en etnisk «bridging» for å estimere hvordan resultatene ville se ut i en kaukasisk populasjon. Produsentens konklusjon var at diagnostiske kriterier og behandlingspraksis mellom Japan og USA sammenfalt i tilstrekkelig grad til å kunne anta overførbarhet av resultater mellom populasjonene. Ifølge norske klinikere ser det ut til å være en forskjell i underliggende genetiske årsaker til ALS mellom japansk og europeisk befolkning. Det er usikkert hvor mye dette betyr for overførbarheten av studiedata fra japansk til norsk populasjon. Studiens varighet var kun 24 uker, mens EMAs retningslinjer for kliniske studier innen terapiområdet anbefaler 12-18 måneder.

I følge kliniske eksperter kan behandling med edaravone være ressurskrevende og føles intens for pasientene. Mange pasienter vil kunne, i hvert fall etter hvert, ha behov for ledsager til behandlingen, og det er potensielle konsekvenser i form av betydelig tidsbruk både hos pårørende og enkelte pasienter. Dersom infusjonene kan gis utenfor sykehus vil terskelen for å ta imot et slikt behandlingsregime bli noe lavere, særlig for pasienter som bor i stor avstand fra sykehus. Et peroralt alternativ er under utvikling og vil kunne redusere både administrasjonskostnader og ressursbruk både for pasienter og pårørende.

Det er vanskelig å selekttere pasienter som trolig vil respondere i klinisk praksis. Norske klinikere mener en vurdering av hvilke pasienter som vil kunne ha nytte av behandling bør følge den selekterte populasjonen som viste effekt fra de publiserte studiene. I det vedlagte notatet står forslag til startkriterier opplistet.

Det er rimelig å anta en behandlingstid på seks måneder. SLV har gjort et estimat og vurdert at 28 pasienter vil være aktuelle for behandling hvert år. Kostnaden per pasient vil være 986 768 NOK. Dette vil gi en budsjettkonsekvens på 28 millioner NOK inkludert mva.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i notatet fra SLV, prioriteringsmeldingen og tar har sett til styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Effekten er ikke tilstrekkelig dokumentert, studiene viser foreløpig at effekten er begrenset og prisen står ikke i forhold til hvor liten effekten er. Fagdirektørene anbefaler at metoden ikke innføres nå.

Vedlegg og linker:

1. Link til notat: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Edaravone%20\(ALS\).%20mars%202018.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Edaravone%20(ALS).%20mars%202018.pdf)
2. Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 6. april 2018

Herved oversendes notatet: «Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)», ID2017_089"

Herved oversendes notat utarbeidet av Statens legemiddelverk fra mars 2018 med tittel «Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)», ID2017_089.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt notatet fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 06.04.2018 klarert at notatet kan sendes til de regionale helseforetakene.

Vi presiserer at legemiddelet ikke har markedsføringstillatelse (MT) i Europa.

Forslaget som ble sendt inn av pasientorganisasjonen, Stiftelsen ALS norsk støttegruppe var oppe i Bestillerforum RHF 25.09.2017 hvor følgende ble diskutert/besluttet:

«Spesialisthelsetjenesten har et behov for et beslutningsgrunnlag. Hvis ikke firma har anledning til å levere dokumentasjon kan Statens legemiddelverk i dette tilfelle bruke tilgjengelige data i gjennomføringen av metodevurderingen. Beslutning: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)».

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Sekretariat
Nye metoder
E-mail: Nyemetoder@helse-sorost.no
Tlf: + 99 74 97 06

Helse Sør-Øst
www.nyemetoder.no



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 064–2018 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Atezolizumab (Tecentriq®) innføres ikke til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 4.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

Sak til Beslutningsforum 14.05.18 - Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at atezolizumab (Tecentriq®) ikke innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende og overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av PD-L1 hemmeren atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi. Firmaet Roche var forslagsstiller for denne metodevurderingen¹. SLV har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Atezolizumab ble i sak 05-2018 innført til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Fra metodevurderingen

Lungekreft: Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2014 ble det registrert 3019 nye tilfeller, og samme år døde 2158 pasienter av denne sykdommen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-

¹ Opprinnelig var det bestilt én metodevurdering for atezolizumab til behandling ikke-småcellet lungekreft. Denne bestilling ble delt i to; en for PD-L1 negativ, og en for PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.

småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft, de navngis ut fra celletypen. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Med utgangspunkt i tentative anslag på absolutt prognosetap kan denne sykdommen klassifiseres som en meget alvorlig sykdom, med et absolutt prognosetap på ca. 14,4 QALY.

Behandling med atezolizumab: Atezolizumab er godkjent til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positive tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar atezolizumab. I tillegg kan Atezolizumab nyttes til blærekreft (er til metodevurdering). PD-L1 kan hemme kroppens immunrespons mot kreftceller. Atezolizumab er et immunoglobulin - monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 slik at kreftens hemming av immunresponsen kan stoppes, PD-L1 hemmere kan altså stimulere kroppens egne immunceller til å angripe kreftceller. Det gis som intravenøs behandling hver 3. uke. SLV skriver at omlag 370 pasienter med lokalavansert eller metastatisk, PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har mottatt tidligere kjemoterapi vil hvert år være aktuelle for behandling med immunterapi. Det er sett få klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger ved bruk av atezolizumab, den totale insidensen inkluderer pneumonitt og er 1%.

Effekt: Den sentrale effektdokumentasjonen er fra en randomisert kontrollert studie (OAK). I denne studien er behandling med atezolizumab sammenlignet med behandling med docetaxel hos pasienter med NSCLC som hadde hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1 status.

I det opprinnelige studiedesignet til OAK var det beregnet at 850 pasienter skulle inkluderes, men for å ha styrke til å analysere høyt PD-L1 uttrykk separat (man antok en prevalens på 20% for høyt PD-L1 uttrykk i studien), trengte man opp mot 1300 pasienter. Mellom 11. mars 2014 og 29. april 2015 ble 1225 pasienter inkludert i studien (av disse var om lag 43% PD-L1 negative). På grunn av dette finnes det effektdata for to ulike populasjoner fra OAK:

- 1) Den primære populasjonen ITT = 850. Siste tilgjengelige data cutoff: juli 2016
- 2) Den utvidede populasjonen ITT = 1225. Siste tilgjengelige data cutoff; januar 2017.

Roche leverte initialt inn en modell der effektdata fra den PD-L1 negative delen av den primære populasjonen ($ITT^2 = 850$, data cutoff: juli 2016) var lagt til grunn. Etter anmodning fra SLV ble det imidlertid ettersendt en ny modell basert på effektdata for den PD-L1 negative populasjonen ($n = 531$) i den utvidede populasjonen ($ITT = 1225$, data cutoff: januar 2017). Siden det i den utvidede populasjonen var statistisk styrke til å analysere en populasjon på 20 % av ITT (pasienter med høyt PD-L1 uttrykk), har Legemiddelverket vurdert at det er mest sannsynlig med minst like god statistisk styrke for en populasjon som utgjør 43 % av ITT (PD-L1 negative pasienter).

² ITT= den totale studiepopulasjonen

Det er analyser basert på effektdata for den PD-L1 negative delen av den utvidede populasjonen i OAK som er lagt til grunn i Legemiddelverkets vurdering.

De relevante komparatorer er i denne metodevurderingen pemetreksed eller docetaksel. SLV godtar å bruke effektdata for docetaksel som proxy for pemetreksed hos den aktuelle pasientpopulasjonen. SLV mener at effekt og sikkerhet er godt nok dokumentert. Det primære endepunktet var totaloverlevelse (OS), og de sekundære endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS, definert som tid fra randomisering til progresjon eller død uavhengig av årsak), total respons og responsvarighet.

Det er numerisk høyere overlevelse i atezolizumabarmen vs. docetakselarmen hos de PD-L1 negative pasientene i den utvidede populasjonen med en median overlevelse på 11,8 mnd. (95% KI 9,9-14,1 mnd.) vs. 8,9 mnd. (95% KI 7,9-11,3 mnd.). Siden 95 % konfidensintervallene for hazard ratio krysser 1,0 er forskjellen ikke statistisk signifikant. Det er ikke vist noen bedre effekt på PFS i atezolizumabarmen sammenlignet med docetaksel. SLV har undersøkt effekten av å variere hvordan nyttevektene modelleres. Ingen av alternativene gir resultater der kostnadseffektiviteten er innenfor det området som normalt anses som kostnadseffektivt.

På grunn av at det brukes et annet testkit i Norge enn det som er brukt i OAK studien, er det mulig at pasienter som ville blitt regnet som PD-L1 positive i norsk klinisk praksis, ikke har blitt fanget opp som PD-L1 positive i den aktuelle studien.

Helseøkonomi: Den helseøkonomiske analysen er en kostnad-nytte-analyse. Merkostnadene per vunne kvalitetsjusterte leveår er beregnet til ca. [REDAKERT] (eks. mva.) med gjeldende LIS-pris. SLV har estimert at å behandle aktuelle pasienter innen den aktuelle pasientpopulasjonen med atezolizumab (Tecentriq®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag [REDAKERT] inkl. mva. i det femte budsjettåret med gjeldende LIS-pris.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden	Ja. Effekten er ikke stor.

	Metode	Kommentar
	tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Det er generelt få bivirkninger ved bruk av disse immunmodulerende legemidlene.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei. Prisen er for høy og effekten er for liten.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_045B%20Rapport.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 16. april 2018

Sak til beslutning: Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi, ID2016_045B"

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 27.03.2018 med tittel «Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi ", ID2016_045B.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 16.04.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Til informasjon er noe i hurtig metodevurderingen sladdet.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Seniorrådgiver
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurdering - Atezolizumab (Tecentriq®) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi

Logg og tidsbruk for metodevurdering - Atezolizumab (Tecentriq®) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.05.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	13.06.2016/18.12.2017
Kontakt med produsent opprettet	13.06.2016
Dokumentasjon mottatt	12.04.2017
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	22.05.2017
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	Nov. 2017
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	27.03.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	16.04.2018
Dato mottatt i RHF-ene	17.04.2018
Dato for supplerende opplysninger	Flere ganger.
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	131 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	131 dager
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	321 dager (dvs. 190 dager reel saksbehandlingstid)

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 09.05.2018

Sak 065–2018 FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn

Saksdokumentene var ettersendt.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år) med diabetes type 1 og andre typer diabetes. Dette må gjøres i tråd med de forhandlingene som er gjennomført med Abbott Norge.
2. For å ivareta informasjonssikkerhet hva gjelder pasientopplysninger skal følgende være på plass før beslutningen under punkt 1 over iverksettes:
 - a. Det skal lages informasjonsmateriell for involvert helsepersonell som følger opp barna.
 - b. Det skal lages skriftlig og muntlig informasjonsmateriell for foreldre/barn som får tilbud om Freestyle Libre.
 - c. Informasjonsmateriellet skal godkjennes av fagdirektørene.

Stjørdal, 9. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ang. *FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 09.05.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl**Fra:** Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at:

1. Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år) med diabetes type 1 og andre typer diabetes. Dette må gjøres i tråd med de forhandlingene som er gjennomført med Abbott Norge.
2. For å ivareta informasjonssikkerhet hva gjelder pasientopplysninger skal følgende være på plass før beslutningen under punkt 1 over iverksettes:
 - a. Det skal lages informasjonsmateriell for involvert helsepersonell som følger opp barna.
 - b. Det skal lages skriftlig og muntlig informasjonsmateriell for foreldre/barn som får tilbud om Freestyle Libre.
 - c. Informasjonsmateriellet skal godkjennes av fagdirektørene.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum ba den 13.06.2016 Folkehelseinstituttet (FHI) om å gjennomføre en hurtig metodevurdering av FreeStyle Libre og ev. tilsvarende system for egenmåling av glukose i vevsvæsken ved diabetes. Bestillerforum RHF presiserte oppdraget den 24.10.2016: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av FreeStyle Libre og eventuelt tilsvarende system for flash glukosemåling. Metodevurderingen ble klarert i Bestillerforum 21.08.2017.

Om metoden og vurderinger av denne

FreeStyle Libre er en type flash glukosemåler (FGM). Dette systemet benytter en sensor for å måle glukosenivået i den subkutane interstitielle væsken, der sensoren leses av trådløst med en egen bærbar avleserenhet. Hensikten er å oppnå bedre kontroll av blodsukkernivået hos personer med type 1 og 2 diabetes. Til forskjell fra andre målemetoder krever ikke dette systemet fingerstikk for kalibrering, da kalibreringsfunksjonen er integrert i selve teknologien. I tillegg, også ulikt andre metoder, må brukeren selv føre avleseren nær sensoren og skanne denne for å få vite aktuelt glukosenivå. Metoden er altså avhengig av at brukeren eller omsorgspersoner bidrar selv, og i så måte er dette systemet tilsvarende andre metoder for kontinuerlig glukosemonitorering.

De fleste mennesker med diabetes vil falle innenfor en av fire relativt ulike grupper:

1. Barn med type I diabetes, som dermed må behandles bl.a. med insulin.
2. Voksne med type I diabetes, som dermed må behandles med insulin.
3. Voksne med type II diabetes, som bl.a. behandles med insulin.
4. Voksne med type II diabetes som ikke behandles med insulin.

Tallmessig er gruppe 3 og 4 klart størst. Subkutan glukosemåling er særlig aktuelt for gruppe 1 og 2, men er også aktuelle for gruppe 3.

Av metodevurderingen går det fram at kunnskapsgrunnlaget er begrenset. Resultatene kan tyde på at FreeStyle Libre øker pasienttilfredsstillelse og at det reduserer noe varighet og hyppighet av hypo- og hyperglykemi-episoder. Kvaliteten på de to inkluderte studiene var generelt sett lav, og inkluderte voksne middelaldrende deltakere. Det var små eller ingen forskjeller med hensyn til HbA1c og livskvalitet. Med utgangspunkt i dokumentasjonspakken som var sendt inn av firmaet er det stor usikkerhet omkring den helseøkonomiske modellen og kvaliteten av innholdet.

Beslutningsforum har tidligere fått orientering om metodevurderingen og har den 23.10.2017 i sak 94-2017 besluttet:

1. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjon om status i sak ad. Freestyle Libre til orientering.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene i RHF-ene om å utforme en formell henvendelse til Helse- og omsorgsdepartementet for prinsipielle avklaringer i denne saken.
3. I påvente av en avklaring med Helse- og omsorgsdepartementet, jf. punkt 2, iverksettes det en anbudsprosess knyttet til barn med type 1 diabetes. Det understrekes at informasjonssikkerhet og personvern må ivaretas i en anbudsprosess.

Beslutningsforum fikk en oppdatering om framdrift den 20.11.2017 i sak 106-2017. Det ble sendt en henvendelse til Helse- og omsorgsdepartementet i desember 2017 i tråd med sak 94-2017 punkt to. Beslutningsforum bestemte den 09.03.2018 å utsette saken som da ble lagt fram. Saken fremmes her på ny.

Fagdirektørene har her valgt å følge opp Beslutningsforums vedtak i sak 94-2017 der det ble bedt om at det arbeides for å fremme en sak som er avgrenset til barn med type 1 diabetes. I tillegg til føringen fra sak 94-2017 vil vi her peke særskilt på følgende forhold som gjør at barn kan vurderes særskilt:

- Prinsippet om å la finansieringsansvaret følge behandlingsansvaret er vanskelig og foreløpig ikke avklart for denne type utstyr. Det er ikke noe klart skille mellom hva som faller innenfor RHF-enes sørge for ansvar og primærhelsetjenestens ansvar verken på gruppenivå eller på individnivå. Barn skiller seg litt ut i denne anledning da barn med diabetes svært ofte følges opp i spesialisthelsetjenesten.
- Alternativet til bruk av FGM er hyppige målinger av glukosekonsentrasjonen der pasienten stikker seg selv/ blir stukket. Denne metoden medfører smerter, ubehag og praktisk plunder og heft i hverdagen. Presis regulering av diabetes er særlig viktig ved type 1 diabetes, der pasienten har liten eller ingen egenproduksjon av insulin, både for å unngå akutt hyper- og hypoglykemi, og forebygge langtidsskader. Metoden med hyppig stikking er særlig plagsom for barn, og kan i så måte gjøre at overvåking ikke er optimal. FGM vil gi vesentlig bedre mulighet for monitorering. Større barn og foreldre til barn med diabetes kan med FGM bruke privat datamaskin for å overvåke og analysere behandlingen, og de kan selv endre doseringer, ernæring eller livsstil.
- Situasjon knyttet til barn med diabetes følges her opp med sikte på en raskest mulig anskaffelse av utstyr til subkutan glukosemåling til denne gruppen. Det er få barn som har andre typer diabetes som skiller seg vesentlig fra barn med diabetes type 1. Det er derfor i denne saken valgt å se alle barn med diabetes under ett.

I Barnediabetesregisteret (2016)¹ framkommer det at 2 689 barn (under 18 år) gjennomførte årskontroll for diabetes type 1. I 2016 fikk 393 barn og ungdommer diabetes. 95 % hadde type 1.

Det er en stor interesse for FGM og FreeStyle Libre blant pasienter, fagpersonell og Diabetesforbundet. Diabetesforbundet har kommet med flere innspill, og har sendt inn en rapport fra en nettbasert spørreundersøkelse (selvrapportering) som gjelder denne metoden (vedlegg 6). I følge undersøkelsen er FGM et godt hjelpemiddel for personer med diabetes.

¹ <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Barnediabetesregisteret/Årsrapport%202016%20BDR.pdf>

Informasjonssikkerhet og personvern

Det er visse lovkrav for opplasting av data/datalagring i skyen. Dagens løsning er foreløpig ikke sikker nok for lagring av disse aktuelle data i skyen. I følge sykehusinnkjøp vil sentrale krav til informasjonssikkerhet/personvern følges opp/gjennomføres i løpet av 2018. Uten skylagringen vil det være behov for avlesning via datamaskin når pasienten kommer til kontroll. En kan altså overføre data fra Freestyle Libre-avleseren til en datamaskin.

Det er nå gjort vurderinger knyttet til informasjonssikkerhet/personvern og foreløpig vil en innføring av metoden forutsette følgende føringer/forbehold:

- Forutsetningen for å ta i bruk Freestyle Libre må være at en ikke skal laste opp data i skyen for egen bruk eller for samarbeid med aktuelle sykehus. Det må kun nyttes lokale løsninger.
- Leger og sykepleiere (klinisk personell) som er involverte i behandling av barn med diabetes skal sette seg inn i de begrensingene som gjelder, og etterleve disse.
- Det vil bli utarbeidet et informasjonsskriv til foreldre/barn om at foreløpig er ikke løsningene gode nok for å ivareta informasjonssikkerheten/personvernet. Informasjonsskrivet må utarbeides i et samarbeid der det nyttes klinisk personell, juridisk kompetanse og IKT-kompetanse. Skrivet må inkludere informasjon til foreldre/pasient om at lagring i skyen ikke er i tråd med lovkrav, og at spesialisthelsetjenesten ikke kan anbefale en slik bruk av Freestyle Libre. Vi må sikre at vi ikke får ansvar for en slik bruk.
- Lege/sykepleier vil sammen med foreldre/barn gå gjennom informasjonsskrivet som de får med seg hjem. Det skal altså gis både muntlig og skriftlig informasjon.
- Det vil arbeides videre med å legge til rette for å få en skyløsning som tilfredsstiller lovkrav til informasjonssikkerhet/personvern, og som er praktisk håndterlig opp mot de IKT-systemene som helsetjenesten har.

Forhandlinger og mulig anskaffelse.

Sykehusinnkjøp har i tråd med beslutningspunkt tre i sak 94/2017 gjennomført forhandlinger med Abbott Norge (jf. vedlegg 1-5, u. off.). Sykehusinnkjøp anbefaler at [REDACTED]

Sykehusinnkjøp har også i etterkant vært i dialog med firmaet. Firmaet er her i en posisjon uten konkurrenter, og de har betydelig etterspørsel fra andre nasjoner, dette gjør det krevende å få gode resultat av forhandlinger. Dette kan også påvirke tilgjengeligheten i markedet.

Helseøkonomi

Det er fremdeles usikkerhet knyttet til finansieringsansvar. Per i dag har norske diabetes type 1 pasienter under 18 år ikke en rettighet til å benytte FreeStyle Libre. Abbott Norge gir uttrykk for at i land der pasienter har en rettighet til å benytte FGM, vil en få bedre pris enn i

de landene som ikke gir pasientene en slik rettighet. Forbruksmateriell knyttet til alminnelig selvadministrert blodsuktermåling (f.eks. strips) finansieres over Folketrygden/HELFO.

Pasientanslag har i forhandlingene basert seg på at ca. 1.800 barn skal bruke FreeStyle Libre. Tilbudt pris samsvarer med dagens pris for FreeStyle Libre i sammenlignbare nordiske land som Sverige, Danmark og Finland. Totalt er det gitt [redacted] rabatt til spesialisthelsetjenesten sammenlignet med veiledende pris.

Systemet FreeStyle Libre består av to komponenter, avleser og sensor. Sykehusinnkjøp har i den vedlagte saken (jf. vedlegg 1, u. off.) vist at bruk av Freestyle Libre i en 14-dagersperiode koster [redacted] eks. mva.). Årskostnaden per bruker blir da [redacted] (inkl. mva.). Alle barna vil nok ikke ta dette i bruk, blant annet vil alder spille en rolle og det trenger ikke passe for alle. Sykehusinnkjøp tok utgangspunkt i at 1 800 barn vil bruke dette, og det vil da koste [redacted] NOK. Kostnaden vil øke med cirka 50 % dersom alle barna bruker dette.

Sykehusinnkjøp har i den vedlagte saken (vedlegg 1) vist [redacted]

[redacted]
[redacted] Det koster i en 14-dagersperiode henholdsvis [redacted] NOK og [redacted] NOK (inkl. mva.). Abbots beregninger må her kommenteres.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Brukere av FGM må ha eget utstyr til alminnelig selvadministrert blodsuktermåling, dette skal f.eks. brukes dersom det oppstår tvil knyttet til FGM-avlesning. Noen kostnader til dette må beregnes. En innføring vil kunne ha samla helseøkonomiske konsekvenser. Folketrygden vil få lavere kostnader til forbruksmateriell for alminnelig selvadministrert blodsuktermåling.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering og sett til metodevurderingen som gjelder voksne, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Fagdirektørene mener det ikke er tvil om at metoden bidrar til at mange pasienter får en enklere hverdag, slik Diabetesforbundet understreker. Dette er vanskelig å kvantifisere i helseøkonomiske vurderinger. Fagdirektørene mener at Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn fram til fylte 18 år med diabetes type 1 og andre typer diabetes. En innføring må forutsette at opplasting av data/skylagring ikke nyttes før informasjonssikkerheten/personvernet er ivaretatt i tråd med lovkrav og at det etableres rutiner der pasienten får fylldig informasjon som er i tråd med aktuelle lovkrav.

Fagdirektørene har gjort denne vurderingen med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, prioriteringsmeldingen, innspill/forhandlinger gjennomført av LIS, innspill fra Diabetesforbundet, vurderinger gjort for informasjonssikkerhet/personvern og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. med et år (2 x 6 måneder).

Her presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det foreligger en hurtig metodevurdering for voksne, men ikke en særskilt for barn.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Kunnskapsgrunnlaget er begrenset, men resultatene i metodevurderingen, som kun gjelder voksne, kan tyde på at FreeStyle Libre øker pasienttilfredsstillelse og at metoden kan redusere noe varighet og hyppighet av hypo- og hyperglykemi-episoder.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Det er i tillegg lignende metoder for kontinuerlig glukosemåling (CGM). Det planlegges en felles europeisk metodevurdering for FGM og CGM. Disse andre metodene er bl.a. p.g.a. personvern hensyn (inkludert lagring av pasientopplysninger) til vurdering av disse hensyn, men kan bli aktuelle.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Det er omtalt i hurtigmetodevurdering for voksne. Det synes ikke å skille seg vesentlig fra alminnelig blodsuktermåling. Generelt sett var kunnskapsgrunnlaget begrenset.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	All den tid finansieringsansvaret er uavklart er det usikkerhet knyttet til budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten. Sykehusinnkjøp tok utgangspunkt i at 1 800 barn vil bruke dette, og det vil da koste [REDACTED] NOK. Kostnaden vil øke med cirka 50 % dersom alle barna bruker dette. Folketrygden vil få reduserte utgifter til forbruksmateriell til alminnelig selvadministrert

	Metode	Kommentar
		blodsuktermåling.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ikke aktuelt.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, for barn fra fram til fylte 18 år med diabetes type 1 og andre typer diabetes. Foreløpig må skylagringsmuligheten ikke nyttes. Leger og sykepleiere (klinisk personell) som er involverte i behandling av barn med diabetes må kjenne de begrensingene som gjelder, og etterleve disse. Pasient/foreldre må informeres skriftlig og muntlig om forhold knyttet til informasjonssikkerhet/personvern.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Sykehusinnkjøp har gjort rede for hvorfor det her kan gjøres en direkte forhandling, jf. vedlegg 5 (u. off.). Uten skylagringen vil det være behov for avlesning via datamaskin når pasienten kommer til kontroll. Sykehuspartner ser nå på hvordan dette kan håndteres.

Vedlegg og linker:

1. Vedlegg 1 Sak/notat fra Sykehusinnkjøp - forhandlinger FreeStyle Libre datert 22.02.2018, u. off.
 - Vedlegg 1a – artikkel: Edge et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. BMJ. 2017. Online artikkel:
<http://adc.bmj.com/content/archdischild/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530.full.pdf>
 - Vedlegg 1b – artikkel: Bailey et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes technology & therapeutics. 2015; 17. 11.
2. Vedlegg 2 Utkast rammeavtale, u. off.
3. Vedlegg 3 Begrunnelse for pristilbudet, u. off.
4. Vedlegg 4 Kunder tiltredelser, u. off.
5. Vedlegg 5 Begrunnelse for direkte forhandlinger, u. off.
6. Vedlegg 6 rapport fra en nettbasert spørreundersøkelse
7. Link til metodevurderingen:
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/FreeStyle%20Libre%20Flash%20Glucose%20Self%20Monitoring%20System%20A%20Single%20Technology%20Assessment%20Rapport%202017%20V2.pdf>



OPEN ACCESS

An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes

Julie Edge,¹ Carlo Acerini,² Fiona Campbell,³ Julian Hamilton-Shield,⁴
 Chris Moudiotis,⁵ Shakeel Rahman,⁶ Tabitha Randell,⁷ Anne Smith,⁸ Nicola Trevelyan⁹

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311530>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Julie Edge, Paediatric Endocrinology and Diabetes, Oxford Children's Hospital, Oxford, OX3 9DU, UK; julie.edge@paediatrics.ox.ac.uk

Received 30 June 2016

Revised 19 December 2016

Accepted 22 December 2016

ABSTRACT

Objective To determine accuracy, safety and acceptability of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System in the paediatric population.

Design, setting and patients Eighty-nine study participants, aged 4–17 years, with type 1 diabetes were enrolled across 9 diabetes centres in the UK. A factory calibrated sensor was inserted on the back of the upper arm and used for up to 14 days. Sensor glucose measurements were compared with capillary blood glucose (BG) measurements. Sensor results were masked to participants.

Results Clinical accuracy of sensor results versus BG results was demonstrated, with 83.8% of results in zone A and 99.4% of results in zones A and B of the consensus error grid. Overall mean absolute relative difference (MARD) was 13.9%. Sensor accuracy was unaffected by patient factors such as age, body weight, sex, method of insulin administration or time of use (day vs night). Participants were in the target glucose range (3.9–10.0 mmol/L) ~50% of the time (mean 12.1 hours/day), with an average of 2.2 hours/day and 9.5 hours/day in hypoglycaemia and hyperglycaemia, respectively. Sensor application, wear/use of the device and comparison to self-monitoring of blood glucose were rated favourably by most participants/caregivers (84.3–100%). Five device related adverse events were reported across a range of participant ages.

Conclusions Accuracy, safety and user acceptability of the FreeStyle Libre System were demonstrated for the paediatric population. Accuracy of the system was unaffected by subject characteristics, making it suitable for a broad range of children and young people with diabetes.

Trial registration number NCT02388815.

What is already known on this topic?

- Achieving, improving and maintaining optimal glycaemic control in the paediatric population is challenging because of wide glucose variability, including detected and undetected hypoglycaemia and hyperglycaemia.
- Type 1 diabetes exchange data indicate that the majority (>75%) of children/young people with diabetes do not meet International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes/American Diabetes Association guidelines for glycaemic control (glycated haemoglobin <58 mmol/mol (7.5%)).^{37 38}
- Sensor-based glucose monitoring is underused owing to cost and acceptability for children and young people with diabetes.

What this study adds?

- The FreeStyle Libre System is safe and accurate when used by children and young people with diabetes (4–17 years).
- This new sensor-based glucose monitoring technology, requiring no user calibration, was highly acceptable to participants/caregivers. It is anticipated that the system could support enhanced diabetes management.
- Glycaemic variability data for this UK population of 4–17-year-olds show that these children/young people spent on average approximately 50% of the time in euglycaemia.

INTRODUCTION

The benefit of good glycaemic control to complications of diabetes is well recognised and self-monitoring of glucose levels is central to improving and maintaining good glycaemic control.^{1 2} This can be challenging in children and young people due to unpredictable and increased frequency of food intake, variable patterns of physical activity, increased rates of intercurrent illness, and psychological and hormonal challenges of adolescence; all of which can lead to greater glycaemic variability, wider glycaemic excursions and more frequent hypoglycaemia than seen in adults.^{3–5} Currently, self-monitoring of glucose for children and young people involves a fingerprick, four or more times

daily.^{3 6} The burden of self-monitoring of blood glucose (SMBG) for patients is well known, and includes: pain, inconvenience, disturbance for night-time tests and embarrassment.^{7–9}

Continuous glucose monitoring (CGM) overcomes some of the burden of SMBG and provides a continuum of glucose data, including visibility of night-time glucose, rather than the discrete snapshots obtained by SMBG. A recent review of data from randomised controlled trials on CGM use in the paediatric population concluded that CGM use is safe and efficacious.¹⁰ However, CGM use in paediatrics has yielded mixed results on glycaemic control outcomes. Some studies demonstrated

To cite: Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. *Arch Dis Child* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/archdischild-2016-311530

Original article

improved outcomes^{11–17} and associated increased benefit with increased use of CGM.^{16–19} Others showed little difference when comparing outcomes following use of CGM and SMBG; in these the lack of clinical benefit was often attributed to poor adherence to CGM use and reduced sensor wear.^{4 19–22}

CGM is underused in children and young people, perhaps in part due to the lack of compelling evidence of the benefit it may provide. Barriers to CGM use include: sensor insertion on a weekly basis; skin reactions, discomfort/pain at the insertion site; frequent alarms especially at night (often turned off due to alarm fatigue); the need for multiple SMBG tests for calibration; interference with activities; poor sensor-receiver connectivity causing loss of data; high cost and limited reimbursement.^{4 19 23–25} It has been proposed that reducing these barriers could lead to increased uptake of continuous sensing by children and young people.²⁵

The FreeStyle Libre System (Abbott Diabetes Care) used in this study potentially resolves many of the issues that affect adherence with CGM. It provides comprehensive glucose data (similar to CGM systems), increased sensor wear duration (up to 14 days, increasing the time between sensor applications), and has no requirement for fingerprick calibrations. The reader, which displays glucose results after scanning over the small sensor worn on the back of the arm, does not need to be kept close to the sensor and has no automatic alarms (but can alert the user to hypo/hyperglycaemia and pending excursions when detected following a scan). Scanning can be performed as often as is needed, after each scan the reader displays current sensor glucose, a trend arrow and 8-hour glucose history. The sensor automatically stores glucose data every 15 min. Device software can be used to generate summary glucose reports for review by the patient at home or in clinic with their healthcare professional (HCP). These features were not available during the study; the device was masked to participants and HCPs. The system is designed to replace SMBG testing for self-management of diabetes, except during rapidly changing glucose, to confirm hypoglycaemia, or if symptoms do not match system results. This study is the first to report accuracy, safety and acceptability of the FreeStyle Libre System in children and young people. Accuracy of the blood glucose (BG) feature of the system is not under evaluation here; regulatory approval/Conformité Européenne (European Conformity marking of the device confirms this feature meets the required industry standards for performance. At the time of the study, the device was approved for use by adults; it has subsequently been approved for use with children (with supervision from a caregiver).

METHODS

This prospective, single arm study was conducted across nine diabetes centres in the UK.

Study participants

Children and young people aged 4–17 years, with type 1 diabetes (T1D) or type 2 diabetes treated with multiple daily injections (MDI) of insulin or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), and currently testing BG at least two times per day were eligible to participate. Exclusion criteria included: concomitant disease/condition that may compromise patient safety; other labelling prohibitions; currently using a CGM device; and known/suspected allergy to medical grade adhesives. Any potentially eligible patient from the general diabetes population at each study site was invited to participate.

Study design

Participants attended clinic three times. Adverse events (AEs) were reviewed at every participant contact. Visit 1 included a physical examination, FreeStyle Libre device training, sensor insertion and sensor application questionnaire. Participants wore the sensor (on the back of their upper arm) for up to 14 days and were asked to perform four capillary BG tests daily using the BG strip-port on the reader (FreeStyle Optium test strips, Abbott Diabetes Care), each immediately followed by an interstitial fluid (ISF) glucose sensor measurement (data masked to participants) to allow comparison of results between sensor and BG. Visit 2 (days 5, 6, 7 or 8) was a safety monitoring check-up, data was also uploaded. During the final clinic visit (days 12, 13, 14 or 15), the device was unmasked for subjects to experience its full functionality, sensors were removed (and the site inspected for any adverse reactions), data were uploaded and user questionnaires completed. Three sensor lots were used.

Participants were asked to maintain their pre-existing diabetes self-management plan throughout the study.

The study (NCT02388815) was conducted in compliance with the study protocol and International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice. Competent authority (MHRA) and ethics approval was obtained and each participant or their caregiver gave written, informed consent prior to participation in the study.

Statistical analyses

For the primary accuracy end point, it was determined that a minimum sample size of 20 participants was needed to obtain a 95% CI around an estimate of the percentage of results in zone A of the consensus error grid (CEG) of $\pm 5\%$. However, a larger sample size was used in order to compare results to a similar study performed with adult participants.

Sensor values were compared with temporally matched (within ± 5 min) BG values using a number of methods to evaluate overall accuracy of the system: mean absolute relative difference (MARD), median absolute relative difference (median ARD), mean relative difference (MRD), proportion of results within ± 1.1 mmol/L of the BG value for glucose < 5.55 mmol/L and within $\pm 20\%$ of the BG value for glucose ≥ 5.55 mmol/L (hereafter %within1.1/20). Mean absolute difference (MAD) and MARD were used to evaluate accuracy at low and mid to high glucose ranges, respectively. (MARD, median ARD, MRD and MAD are all measures of the average difference between sensor and reference values. MARD and median ARD measure the size but not the direction (higher/lower) of the differences compared with the reference (absolute) as a percentage of the reference value (relative). MAD is similar but just reports the size of the difference (it is not reported as a percentage); this is commonly used to assess accuracy at low glucose levels. MRD measures the size and direction of the difference compared with the reference as a percentage of the reference value.)

CEG analysis, a tool developed to determine clinical accuracy of SMBG systems, was used to quantify the clinical accuracy of the device.²⁶ A grid of different zones defines the clinical significance of any difference between test and reference results, as outlined in figure 1A.

Analysis of variance (ANOVA) and simple linear regression were used to assess whether a range of factors affected sensor accuracy.

Hypoglycaemia/hyperglycaemia alert features were evaluated by assessing concordance of sensor alerts obtained within ± 15 min of BG results in hypoglycaemic (< 3.9 mmol/L) and

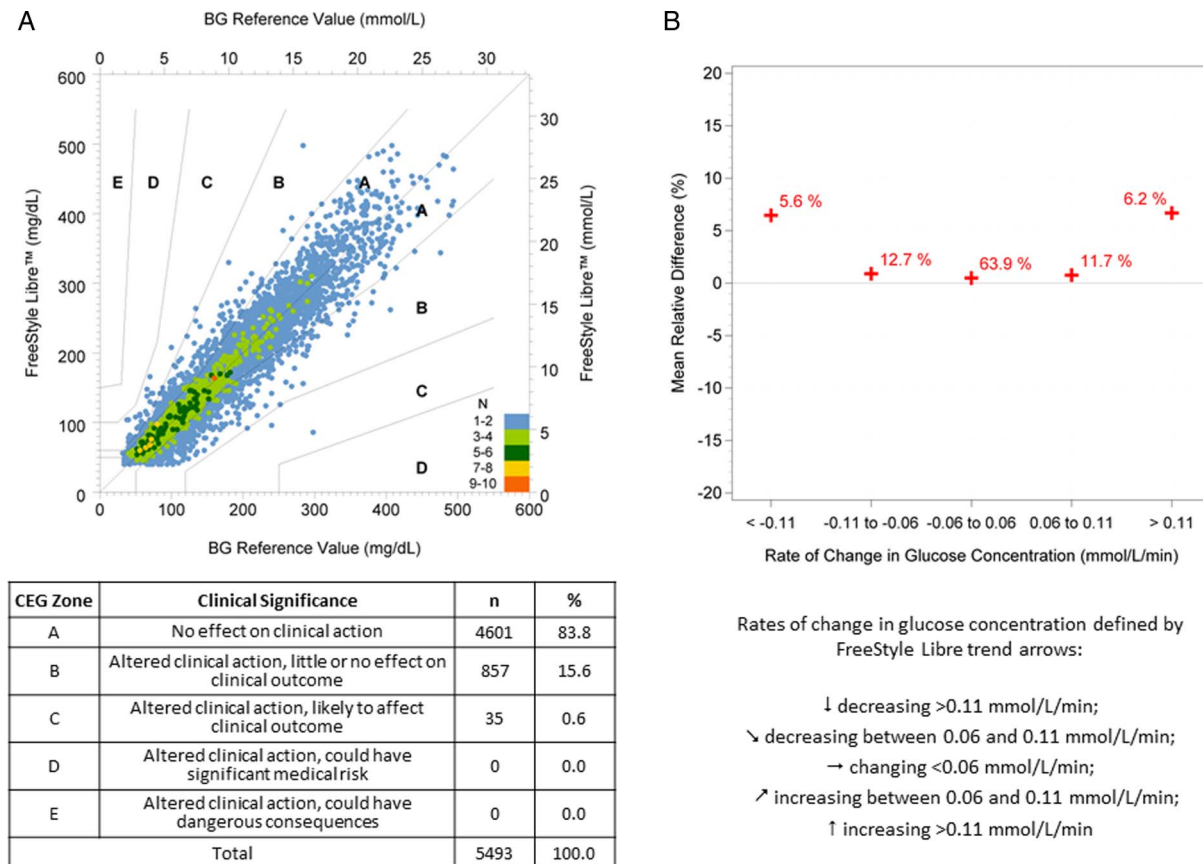


Figure 1 Sensor accuracy: (A) Consensus error grid (CEG) analysis comparing FreeStyle Libre sensor results to capillary blood glucose (BG) results. (B) Mean relative difference (MRD) of sensor results to capillary BG at different rates of change in glucose concentration (percentages show proportion of data at each rate of change).

hyperglycaemic (>13.3 mmol/L) ranges. Rates with pending alerts (ie, those with sensor results within $\pm 10\%$ of the BG threshold) were also determined.

Measures of glycaemic variability were considered as a secondary end point of the study. Time in range (TIR) was defined as glucose results between 3.9 mmol/L and 10.0 mmol/L. A hypoglycaemic/hyperglycaemic excursion was defined as ≥ 2 consecutive results outside the predefined range, corresponding to >15 min.

Safety outcomes were analysed for all participants who enrolled.

All analyses were performed using SAS software, V.9.2 or later (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Missing data have not been imputed in the statistical analysis.

RESULTS

Eighty-nine participants were enrolled in the study, all with T1D; 50.6% were male; 56% used CSII and 44% used MDI; mean age was 10.4 years, with 24 participants aged 4–7 years, 39 aged 8–12 years and 26 aged 13–17 years. Duration of diabetes was 4.0 ± 2.8 (0.3, 12.2) years (mean $\pm$ SD (min, max)) and HbA1c (glycated haemoglobin) was 60 ± 12 (38, 90) mmol/mol (7.6 ± 1.1 (5.6, 10.4) %).

Paired sensor-BG results were not available for 2 participants (1 withdrawal prior to obtaining sensor data, 1 protocol deviation led to no reader BG data); therefore, 87 evaluable participants were included in the accuracy analyses and 88 were included in the glycaemic variability analysis. All 89 participants were included in the safety analyses.

Accuracy performance

For assessment of sensor accuracy against capillary BG there were 5493 paired sensor-BG results. Overall MARD was 13.9%, median ARD was 10.4%, MRD was 1.7% and the % within 1.1/20 was 82.0%. CEG analysis demonstrated 83.8% of results in zone A and 99.4% of results in zones A and B (figure 1A). Sensor results were in good agreement with BG results—Deming regression: slope=1.03, intercept=−0.23 mmol/L, correlation coefficient=0.95. For paired results at lower glucose concentrations, with BG <5.55 mmol/L (n=1468), MAD was 0.75 mmol/L; for paired results at higher glucose concentrations, BG 5.55–10.0 mmol/L (n=2090), MARD was 13.5%; and BG >10.0 mmol/L (n=1935), MARD was 10.6%.

In some sensor systems, a lag is evident between BG and sensor results, such that sensor results are higher than BG results when glucose is decreasing and lower than BG results when glucose is increasing.²⁷ This trend (sensor results higher/lower than BG when glucose is decreasing/increasing) was not evident with the FreeStyle Libre System (figure 1B), demonstrating that there is little ‘lag’ effect.

There were no statistically significant differences in accuracy detected (ANOVA) for sex (p=0.951), method of insulin administration (p=0.640), sensor lot (p=0.135) or daytime versus night-time use (p=0.909), as the percentage of results within CEG zone A were similar for the subgroups. Accuracy was also not significantly influenced by age or body weight—the regression slopes (for percentage within CEG zone A vs participant age and weight) were not significantly different from zero (p=0.133 and p=0.284, respectively).

Original article

The sensor detected hypoglycaemia (when capillary BG <3.9 mmol/L) on 70% (438/622) of occasions, increasing to 84% when pending alerts (sensor results within 10% of the hypoglycaemic threshold) were included. For the 30% of occasions where hypoglycaemia measured in capillary testing was not detected by the sensor, further analysis of those results for clinical significance using the CEG indicates that 164 were in zones A and B (clinically acceptable) and 20 were in zone C (altered clinical action—likely to affect clinical outcome). The sensor detected hyperglycaemia (when BG >13.3 mmol/L) on 85% of occasions, increasing to 94% when pending alerts were included (n=999).

Glycaemic variability

Sensor data collected during the study were used to retrospectively determine glycaemic variability of participants during their time in the study (table 1). Participants were in euglycaemia (3.9–10.0 mmol/L) ~50% of the time; this was the same through day and night, and for both methods of insulin administration. The relationship of TIR to HbA1c is similar for older and younger participants (p=0.229 and 0.297 for slope and intercept, respectively, figure 2). On average, participants spent 2.2 hours/day and 9.6 hours/day in hypoglycaemia (<3.9 mmol/L) and hyperglycaemia (>10.0 mmol/L), respectively. The breakdown of glucose excursions through daytime and night-time periods and for participants using CSII and MDI is shown in table 1.

Comparison of glycaemic variability observed in this study to that reported for other studies is made in the online supplementary material.

User acceptability

Study participants and/or their caregivers rated their experience with the system on a scale of 0 (strongly agree) to 4 (strongly disagree). Statements about sensor application (84.3–92.1%), sensor wear and use (87.2–100%), comparing use to SMBG (85.4–97.5%) and the device itself (68.3–96.3%) were rated favourably (0 or 1) by most respondents. Figure 3 summarises responses by sex, and shows the system was perceived similarly by both sexes.

Safety

One participant had a serious AE that was not related to the study or device (pain and lack of feeling in leg). Five device related AEs were reported in total from five (6%) participants, aged 6, 9, 10, 12 and 15 years: allergic reaction, blister, pink mark/scabbing and abrasion on sensor removal (n=2)—four were mild, one was moderate, all were resolved at study completion.

Site exams performed for all sensor insertions checked for anticipated AEs associated with sensor application or insertion sites—moderate erythema was observed on 11.6% of occasions, mild erythema and pain 13.6% and 4.1%, respectively, and mild instances of bleeding, bruising, itching and oedema were each on <3% of occasions. There were no trends in rate of anticipated AEs, including erythema, with age.

DISCUSSION

This study was the first to evaluate performance and usability of the FreeStyle Libre System in children and has demonstrated good agreement between sensor and BG results. The system is unique among ISF glucose monitoring sensors in that it can be worn for up to 14 days and does not require user calibration. Comparison of accuracy data from this study to

Table 1 Average time in key glycaemic ranges

		Time of day			Insulin administration	
		Overall	Daytime (6:00–22:00)*	Night-time (22:00–6:00)†	CSII	MDI
n (participants)		88	88	87	50	38
Sensor glucose, mmol/L						
Mean (SD)		9.7 (2.0)	9.9 (2.1)	9.2 (2.4)	9.8 (2.0)	9.6 (1.9)
Time in range, hypoglycaemia and hyperglycaemia, hours per day (*per day=16-hour period; †per day=8-hour period)						
3.9–10 mmol/L	mean (SD)	12.1 (3.7)	8.1 (2.6)	4.1 (1.5)	12.1 (3.6)	12.2 (3.8)
	min, max	3.6, 21.0	2.7, 14.3	0.8, 7.7	4.2, 21.0	3.6, 20.0
<3.9 mmol/L	mean (SD)	2.2 (2.2)	1.2 (1.3)	1.0 (1.0)	2.0 (1.6)	2.6 (2.8)
	min, max	0.0, 13.5	0.0, 9.0	0.0, 5.7	0.1, 6.5	0.0, 13.5
<3.0 mmol/L	mean (SD)	0.9 (1.6)	0.4 (0.9)	0.5 (0.7)	0.7 (0.9)	1.3 (2.2)
	min, max	0.0, 10.5	0.0, 7.0	0.0, 4.8	0.0, 3.4	0.0, 10.5
>10.0 mmol/L	mean (SD)	9.6 (4.2)	6.7 (2.9)	2.9 (1.8)	9.9 (4.4)	9.2 (3.9)
	min, max	0.0, 19.5	0.0, 13.1	0.0, 7.2	0.4, 19.5	0.0, 15.4
>13.3 mmol/L	mean (SD)	5.2 (3.4)	3.8 (2.5)	1.5 (1.3)	5.3 (3.5)	5.1 (3.3)
	min, max	0.0, 14.1	0.0, 10.2	0.0, 5.3	0.0, 14.1	0.0, 11.6
Frequency of hypoglycaemic and hyperglycaemic events per day (24 hours)						
<3.9 mmol/L	mean (SD)	1.3 (1.0)	1.0 (0.8)	0.5 (0.4)	1.2 (0.9)	1.4 (1.0)
<3.0 mmol/L	mean (SD)	0.6 (0.8)	0.4 (0.6)	0.3 (0.3)	0.5 (0.4)	0.7 (1.1)
>10.0 mmol/L	mean (SD)	2.6 (0.8)	2.3 (0.7)	0.9 (0.5)	2.7 (0.8)	2.6 (0.8)
>13.3 mmol/L	mean (SD)	1.8 (0.8)	1.5 (0.7)	0.6 (0.4)	1.8 (0.8)	1.8 (0.9)
Overall glucose variability						
SD, mmol/L		4.5 (1.1)	4.5 (1.1)	4.0 (1.1)	4.4 (0.9)	4.6 (1.2)
Coefficient of variation (subject level), %		46.5 (7.8)	45.7 (8.0)	43.6 (9.6)	45.2 (7.7)	48.2 (8.1)

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injection.

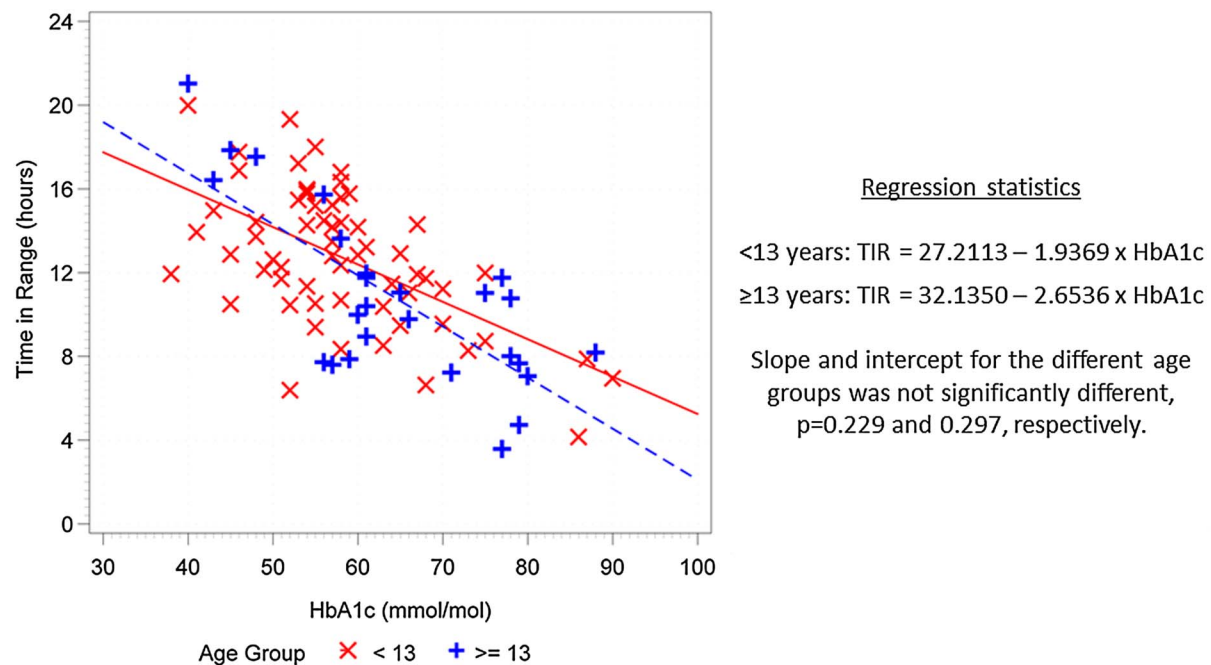


Figure 2 Time in range versus participant glycated haemoglobin (HbA1c).

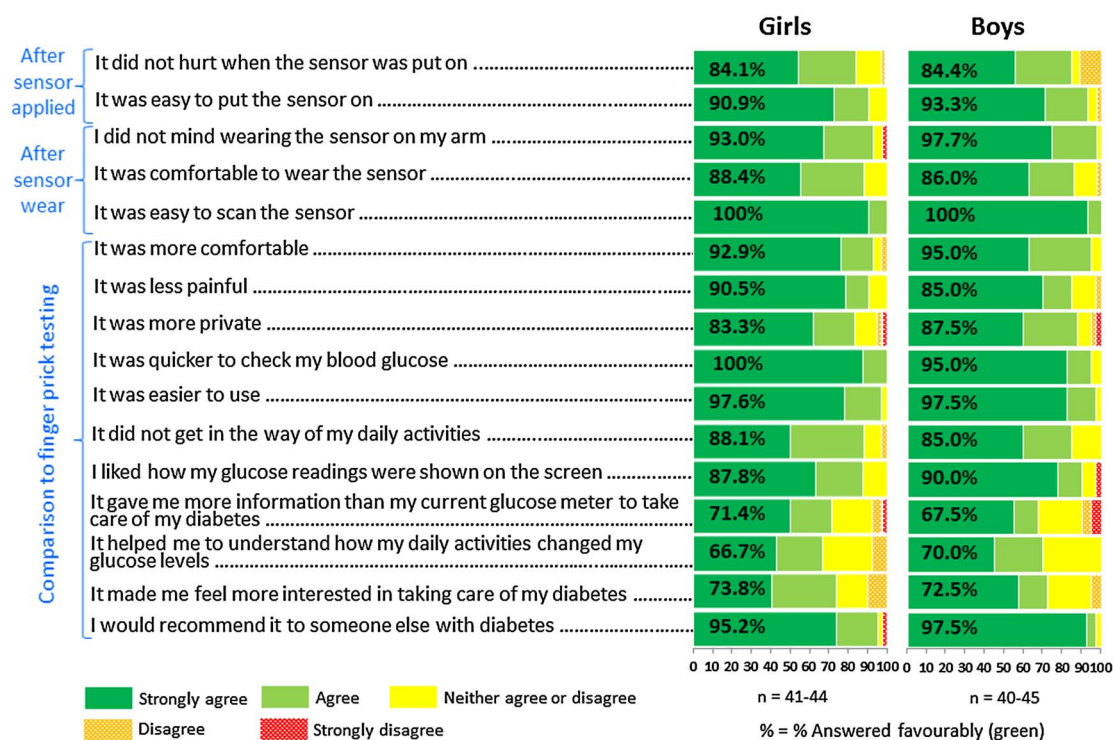


Figure 3 User acceptability with paediatric population (participant and caregiver responses to user questionnaires).

that from other paediatric studies using ISF glucose sensors demonstrated that the factory calibrated system provided similar accuracy to systems requiring daily fingerprick calibrations (table 2). The lack of user calibration eliminates potential variations in sensor systems that may be introduced through errors in BG results used for calibration, calibration at inappropriate times (during rapidly changing glucose), missing calibrations or use of sensor rather than BG values for calibration.³¹⁻³³

Comparison of results from this study to those from a study where adults used the system³⁴ shows: MARD versus capillary BG of 13.9% and 11.4%; percentage in CEG zone A of 83.8% and 86.7%; and percentage in CEG zones A and B of 99.4% and 99.7%, in children and adults, respectively. This trend is similar to that reported for other ISF systems: Dexcom G4 Platinum had MARD versus capillary BG of 15% and 14.0% in children and adults, respectively.^{4 35} Similarly, Dexcom G4 Platinum with software 505 algorithm had MARD versus

Table 2 Comparison of accuracy for factory calibrated and user calibrated sensor systems

Accuracy measure	Factory calibrated	Require daily fingerprick calibrations			
	FreeStyle Libre	Glucoday ²⁸	Medtronic REALTime ^{29 30}	Dexcom G4 Platinum ⁴	Dexcom G4 Platinum with software 505 algorithm ⁴
Mean absolute relative difference, %	13.9	13.9	18.0, 19.0	15	13
Percentage of results in zone A of CEG	83.8	NA	NA, 66.7	80	86
Percentage of results in zones A and B of CEG	99.4	98.6	94.5, 92.3	99	100

CEG, consensus error grid; NA, not available.

capillary BG of 13% and 11.3% in children and adults, respectively.^{4 35}

This study has confirmed that sensor accuracy is robust to patient characteristics such as age, body weight, method of insulin administration and sex. Accuracy of the system along with its robustness to differing patient characteristics, are sufficient to recommend its use to paediatric patients as support in optimising their glycaemic control. The study identified that there were 20/622 occasions where hypoglycaemia measured in capillary testing was not detected by the sensor and CEG analysis identified that there may be altered clinical action based on the sensor result. The product labelling advises patients to use a BG meter to check the sensor result if symptoms do not match the sensor result.

This study, providing the first glucose variability data for a paediatric population in the UK, and others,^{7 13 14 17 21 36} show there is significant opportunity to improve glycaemic control in children and young people with diabetes. Several studies have associated improved outcomes with increased sensor wear.^{16–19} A sensor with a longer wear period, that does not require fingerprick calibration, may support more frequent sensor use, and thus help improve clinical outcomes in children and young people.

SMBG provides single, intermittent results, which may not capture intervals of extreme variability or nocturnal events. In comparison, the system displays the current glucose result, the last 8 hours of glucose data (including night-time results without any disturbance to the child) and trend information when the sensor is scanned—providing significantly more data to guide treatment for this challenging population than routine SMBG.

This study has demonstrated safety and user acceptability of the system. Device related AEs occurred in 6% of participants, the same rate was observed in adults.³⁴ The AEs were reported by participants aged 6–15 years, and thus were not concentrated in a particular age group. Anticipated sensor application/insertion site symptoms (pain, bleeding, bruising, erythema, itching, oedema) were reported in 44% of participants (63% of which were mild in severity), this is similar to the rate observed in adults,³⁴ where 36% of participants experienced skin issues ($p=0.337$). Erythema was the symptom noted most frequently and, as with other anticipated AEs, was not associated with particular age groups. Despite these symptoms, results of the user questionnaires were similar for boys and girls and were largely favourable, culminating in 96.3% of respondents stating they would recommend the system to someone else with diabetes.

A limitation of this study is the single body site used. Additional studies are needed to determine suitability of additional body sites for sensor wear and longer-term studies are needed to evaluate whether this system can provide improved adherence with sensor wear and improved glycaemic outcomes with continued use over time. Exploring alternate reference

methods and more detailed analysis of the glycaemic variability data using subgroups (eg, age) may be of interest.

CONCLUSIONS

This prospective study has clearly demonstrated the accuracy, safety and user acceptability of the FreeStyle Libre System for the paediatric population. Accuracy was unaffected by subject characteristics, making the system potentially suitable for a broad range of children and young people with diabetes. It is anticipated that the provision of comprehensive glucose data for up to 14 days, from a system that is easy to use, with reduced pain and burden for the user since there is no requirement for fingerprick calibration, could support enhanced diabetes management. Further studies are needed to determine whether improved outcomes can be achieved with prolonged use of the system.

Author affiliations

¹Department of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Oxford Children's Hospital, Oxford, UK

²The Weston Centre for Childhood & Adolescent Diabetes and Endocrinology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

³Multi Speciality Out-Patients Department, Leeds Children's Hospital, Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK

⁴Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

⁵Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, UK

⁶Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Harrogate District Hospital, Harrogate, UK

⁷Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

⁸Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Northampton General Hospital, Northampton, UK

⁹Southampton Children's Hospital, Southampton General Hospital, Southampton, UK

Acknowledgements The authors thank all the patients, caregivers and study staff for their participation and support in the study. The authors also thank Dan Bonnick and Mark Lazarus for their statistical support and Claire Brannan for her technical writing support (all from Abbott Diabetes Care).

Contributors Abbott Diabetes Care planned and funded (including provision of devices) the study described in the article. Prior to initiation of the study, site clinical staff were trained in use of the device by clinical staff from Abbott Diabetes Care. The study was conducted at the following sites: Oxford Children's Hospital, principal investigator: JE, Addenbrooke's Hospital, principal investigator: CA, Leeds Children's Hospital, principal investigator: FC, Bristol Royal Hospital for Children, principal investigator: JH-S, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, principal investigator: CM, Harrogate District Hospital, principal investigator: SR, Nottingham University Hospitals NHS Trust, principal investigator: TR, Northampton General Hospital, principal investigator: AS, Southampton General Hospital, principal investigator: NT. The Paediatric Diabetes and Endocrinology Team, in particular Loraine Bunton and Jane Bowen-Morris, at Oxford Children's Hospital aided in the design of the participant information sheets prior to submission to the ethics board. The NIHR Young Persons' Advisory Group, Liverpool Regional Group, ethically reviewed the design and content of participant information sheets prior to submission to the ethics board. Study staff at each site contributed to data collection. The principal investigator at each site contributed to the writing of the original article.

Funding Abbott Diabetes Care.

Competing interests All authors' institutions received financial support from Abbott Diabetes Care to conduct the clinical trial. TR received honoraria/fees for consulting from Abbott Diabetes Care outside of the submitted work. The study sponsor (Abbott Diabetes Care) designed the study protocol in collaboration with the principal investigator and provided all study materials. The sponsor was involved in collecting data and reporting results. The sponsor also gave approval to submit for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and, together with all authors, had final responsibility for the decision to submit for publication.

Ethics approval West Midland, Edgbaston Committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 1994;125:177–88.
- Gregory JW. What are the main research findings during the last 5 years that have changed my clinical practice in diabetes medicine? *Arch Dis Child* 2012;97:436–9.
- Laffel L. Improved accuracy of continuous glucose monitoring systems in pediatric patients with diabetes mellitus: results from two studies. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl 2):S23–33.
- International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence, 2011.
- Hathout E, Lakey J, Shapiro J. Islet transplant: An option for childhood diabetes. *Arch Dis Child* 2003;88:591–4.
- Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D. Overcoming obstacles to behaviour change in diabetes self-management. *Diabetes Educ* 2003;29:303–11.
- Wagner J, Malchoff MD, Abbott G. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:612–19.
- Whittemore R, Jaser S, Chao A, et al. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012;38:562–79.
- Dovc K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr* 2015;83:149–56.
- Bloomgarden DK, Freeman J, DeRobertis E. Early patient and clinician experiences with continuous glucose monitoring. *Diabetes Spectr* 2008;21:128–33.
- Battelino T, Moshe P, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–83.
- Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al., Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;151:388–93.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens. *Diabetes Care* 2008;31:525–7.
- Rasbach LE, Volkening LK, Markowitz JT, et al. Youth and parent measures of self-efficacy for continuous glucose monitoring: Survey psychometric properties. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:327–34.
- The SWITCH study group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in Type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155–62.
- Chase PH, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-Month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:507–15.
- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: The AWeSoMe study group experience. *Acta Diabetol* 2015;52:323–9.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–76.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment. *Diabetes Care* 2010;33:17–22.
- Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 Years. *Diabetes Care* 2012;35:204–10.
- T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702–9.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009;10:91–6.
- Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of success, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl 2):S3–13.
- Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000;23:1143–8.
- Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl 1):S11–16.
- Meschi F, Bonfanti R, Rigamonti A, et al. Patients' evaluation of nocturnal hypoglycaemia with GlucoDay continuous glucose monitoring in paediatric patients. *Acta Diabetol* 2010;47:295–300.
- Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:385–90.
- Medtronic Guardian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System User Guide. Ref: 6025254-019_c.
- Garcia A, Hamilton T, Bohnett L, et al. Effect of self-monitoring of blood glucose calibration errors on performance of the Dexcom G4 continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:A47–8.
- Block J. Continuous glucose monitoring: changing diabetes behaviour in real time and retrospectively. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:484–9.
- Klonoff DC. Continuous glucose monitoring—roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005;28:1231–9.
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787–94.
- Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System User's Guide. Ref: LBL012528 Rev 03 MT22690.
- Tansey M, Beck R, Ruedy K, et al., Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Persistently high glucose levels in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:93–100.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013;36:2035–7.
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the US: Updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015;38:971–8.



An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes

Julie Edge, Carlo Acerini, Fiona Campbell, Julian Hamilton-Shield, Chris Moudiotis, Shakeel Rahman, Tabitha Randell, Anne Smith and Nicola Trevelyan

Arch Dis Child published online January 30, 2017

Updated information and services can be found at:
<http://adc.bmj.com/content/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530>

These include:

References

This article cites 35 articles, 16 of which you can access for free at:
<http://adc.bmj.com/content/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530#BIBL>

Open Access

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Open access](#) (199)

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>



ORIGINAL ARTICLE

The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System

Timothy Bailey, MD, FACE, FACP,¹ Bruce W. Bode, MD, FACE,²
Mark P. Christiansen, MD,³ Leslie J. Klaff, MD,⁴ and Shridhara Alva, PhD⁵

Abstract

Introduction: The purpose of the study was to evaluate the performance and usability of the FreeStyle[®] Libre[™] Flash glucose monitoring system (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) for interstitial glucose results compared with capillary blood glucose results.

Materials and Methods: Seventy-two study participants with type 1 or type 2 diabetes were enrolled by four U.S. clinical sites. A sensor was inserted on the back of each upper arm for up to 14 days. Three factory-only calibrated sensor lots were used in the study. Sensor glucose measurements were compared with capillary blood glucose (BG) results (approximately eight per day) obtained using the BG meter built into the reader (BG reference) and with the YSI analyzer (Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, OH) reference tests at three clinic visits (32 samples per visit). Sensor readings were masked to the participants.

Results: The accuracy of the results was demonstrated against capillary BG reference values, with 86.7% of sensor results within Consensus Error Grid Zone A. The percentage of readings within Consensus Error Grid Zone A on Days 2, 7, and 14 was 88.4%, 89.2%, and 85.2%, respectively. The overall mean absolute relative difference was 11.4%. The mean lag time between sensor and YSI reference values was 4.5 ± 4.8 min. Sensor accuracy was not affected by factors such as body mass index, age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c.

Conclusions: Interstitial glucose measurements with the FreeStyle Libre system were found to be accurate compared with capillary BG reference values, with accuracy remaining stable over 14 days of wear and unaffected by patient characteristics.

Introduction

CAPILLARY AND VENOUS BLOOD GLUCOSE (BG) values are typically used as reference to evaluate the accuracy of in vivo sensor devices.^{1–5} Clinical laboratories use venous samples analyzed using a laboratory analyzer, whereas lay users use capillary BG measurements measured using a glucose meter for the calibration of sensors.^{6–8} Glucose concentrations between the capillary and venous samples differ, and therefore the sample type used for calibration versus

reference measurement may influence the results of an accuracy evaluation.^{9,10} The FreeStyle[®] Libre[™] Flash glucose monitoring system (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), hereafter referred to as the “System,” is an interstitial glucose monitoring system intended to be a replacement for the capillary BG measurement. Therefore, capillary BG may be considered an appropriate comparator in evaluating the performance and accuracy of this factory-only calibrated System. Additionally, capillary BG provides more reference points and represents real-life accuracy during daily patient use.

¹AMCR Institute, Escondido, California.

²Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia.

³Diablo Clinical Research, Walnut Creek, California.

⁴Rainier Clinical Research Center, Renton, Washington.

⁵Clinical Affairs, Abbott Diabetes Care, Alameda, California.

This study is registered with ClinicalTrials.gov with clinical trial registration number NCT02073058.

The System has several features that distinguish it from existing sensor technology. The wired enzyme sensor is calibrated in the factory and therefore requires no user calibration during 14 days of wear. This feature differs from existing sensors, which require multiple fingerstick BG measurements over the life of the sensor for calibration.^{11,12} The entire System's on-body sensor patch worn on the back of the upper arm is disposable after use. The hand-held reader with the built-in FreeStyle Precision BG meter is used to scan the sensor to receive a glucose result along with historic results with a 15-min frequency for up to 8 h. The BG readings on the built-in meter are independent of, and do not influence, sensor readings. The System displays trends and alerts on the Reader but does not have real-time alarms, which may provide a good option for individuals who complain of alarm fatigue.^{11,13}

The objective of this article is to describe the performance and usability of the System by comparing its scanned sensor results with capillary BG values measured using the built-in BG meter. Performance against the venous blood reference is provided for comparison.

Materials and Methods

This prospective, single-arm, clinical study was conducted at four U.S. clinical sites. The protocol and informed consent forms were approved by a central Institutional Review Board, and all subjects provided written informed consent before enrollment in the study.

Study participants inserted and wore the sensor on the back of each upper arm (two sensors total), without any overbandage, for up to 14 days. Three factory-calibrated production sensor lots were used for the study. This number is consistent with the industry practice to demonstrate the performance of reagent systems across multiple production lots.

There were three scheduled in-clinic visits during the 14-day sensor wear period, where venous blood samples were collected every 15 min over an 8-h period for YSI analyzer (Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, OH) reference tests. The first in-clinic visit was between Day 1 and 3, the second in-clinic visit was between Day 4 and 9, and the third in-clinic visit was between Day 10 and 14. Twenty-four (of 144) sensors that were dislodged prior to the second in-clinic visit were replaced; sensors that were dislodged after that time were not replaced.

At least eight capillary BG tests, using the BG meter built into the reader, were required to be performed on each day of the sensor wear, both at home and in the clinic. One strip lot was used to minimize lot-to-lot variation. The preferred testing was upon waking, before each meal, an hour after each meal, and at bedtime. Immediately after each BG test, participants obtained a confirmation of a successful sensor scan. Sensor readings were masked to participants, who were asked to maintain their established diabetes management plan. There was no manipulation of the glucose levels of the subjects except for their normal meal and insulin doses. Capillary BG tests coincided with venous YSI samples drawn during in-clinic visits.

A linear mixed model was used to assess sensitivity and mean absolute relative difference (MARD) between insertion sites, with subject as a random effect and insertion site (left arm, right arm) and lot as fixed effects. The lag between the System sensor and YSI reference was evaluated using

a model that characterizes delay with a time constant.¹⁴ Analyses were carried out using SAS version 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Seventy-two of 75 study participants were included in the evaluation. Three participants exited after Visit 1 (two could not comply with study visits, and one had non-study-related severe hypoglycemia prior to sensor insertion with unknown complications). The subject characteristics of the study participants are provided in Table 1.

The real-time glucose level was available for 99.2% (25,834/26,045) of sensor scans, where complete sensor data were transferred to the reader. In total, 13,195 BG and 12,172 YSI reference results were paired with sensor glucose results. Twenty-eight pairs were excluded because the reference glucose result was beyond the BG system's dynamic range (20–500 mg/dL), and 114 pairs were excluded because the sensor result was beyond the System's dynamic range (40–500 mg/dL). The percentages of results in Zone A of the Consensus and Clarke Error Grids were 86.7% and 85.5%, respectively (Fig. 1). The percentages of sensor results in Zones A and B of the Consensus and Clarke Error Grids were 99.7% and 99.0%, respectively, whereas 86.2% and 82.8% of sensor results were within ± 15 mg/dL or $\pm 20\%$ of BG reference and venous reference, respectively. Continuous glucose error grid analysis (EGA) versus venous reference showed 96.5% (11,232/11,640) of the data categorized as clinically accurate, and a further 2.4% (274/11,640) were classified as benign errors.

The overall MARD was 11.4% for sensor results with capillary BG reference. The overall MARD in the clinic alone for sensors' results with capillary BG reference and with YSI reference was 12.1% and 12%, respectively. A detailed difference analysis against capillary and venous blood reference

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF STUDY PARTICIPANTS

Characteristic	Mean $\pm$ SD	Median	Range
Age (years)	46.4 $\pm$ 15.1	48.5	18–71
Weight			
Pounds	182.2 $\pm$ 42.1	175.8	102.0–299.8
Kilograms	82.6 $\pm$ 19.1	79.7	46.3–136.0
Height			
Inches	67.1 $\pm$ 4.3	66.5	59–81
Meters	1.70 $\pm$ 0.11	1.69	1.50–2.06
Body mass index (kg/m ²)	28.3 $\pm$ 5.3	27.4	18.7–47.2
Years since diagnosis	23.0 $\pm$ 13.1	22.3	2.4–50.6
Total number of injections per day (n = 33 subjects)	4.6 $\pm$ 1.1	4	3–8
HbA1c (%)	7.8 $\pm$ 1.2	7.8	5.5–11.5
Number of BG tests per day	7.4 $\pm$ 1.0	7.7	4.0–9.6

Hemoglobin A1c (HbA1c) levels were measured at the start of the study. The number of tests per day was calculated from the test records on the FreeStyle Libre Reader.

BG, blood glucose.

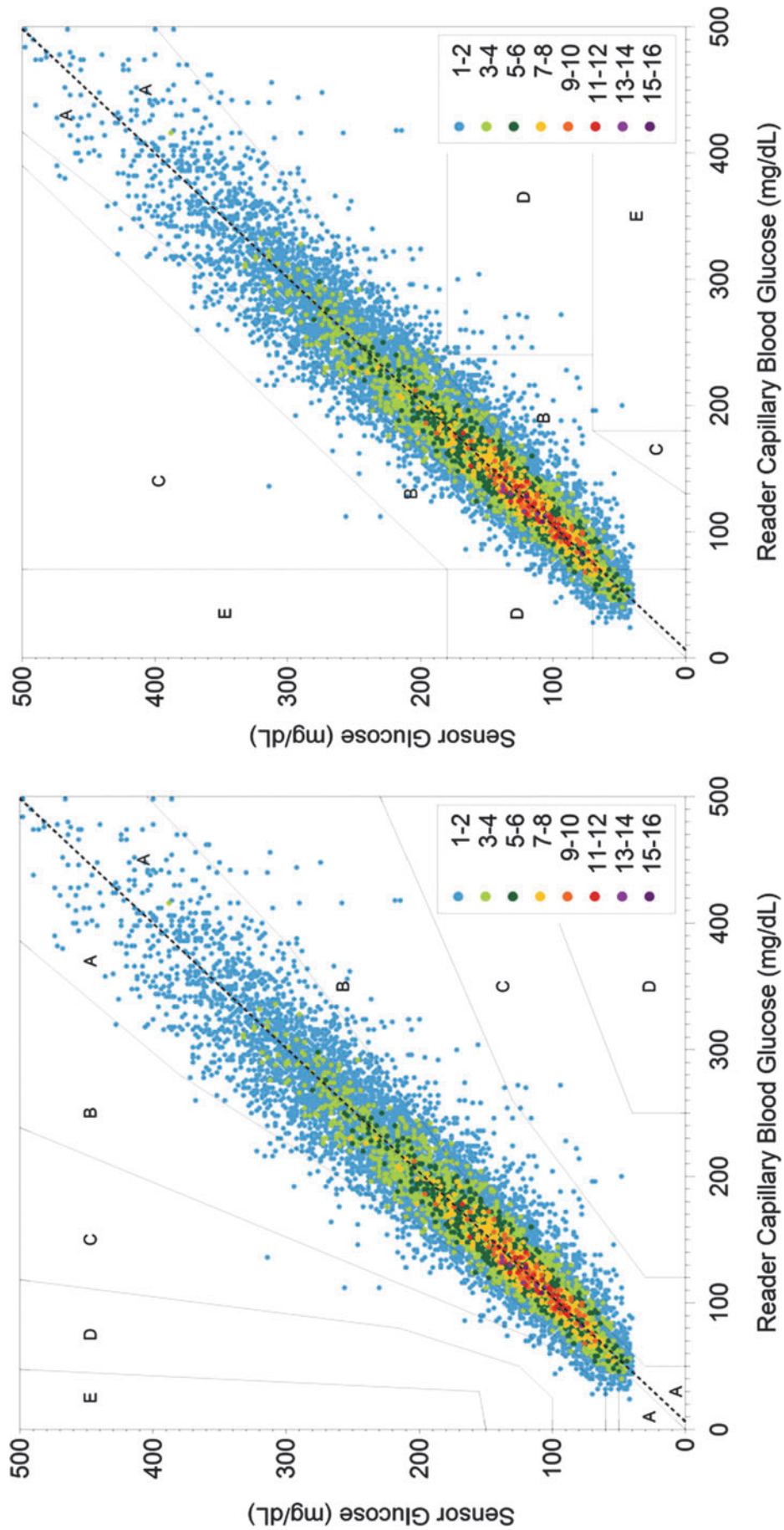


FIG. 1. (Left panel) Consensus and (right panel) Clarke Error Grid Analysis comparing the FreeStyle Libre sensor readings with capillary blood glucose reference values using the FreeStyle Precision meter built into the Reader.

TABLE 2. DIFFERENCE ANALYSIS COMPARED WITH CAPILLARY AND VENOUS REFERENCE UNDER VARIOUS CONDITIONS

Reference, glucose range, parameter	Days 1–14			Days 2–14			Day (7 a.m.–11 p.m.)	Night (11 p.m.–7 a.m.)	Without hypoglycemia/rapid change ^a	
	All	Home	Clinic	All	Home	Clinic			All	Clinic
Capillary, BG										
< 100 mg/dL										
MAD (mg/dL)	11.3	11.3	11.8	11.0	11.0	10.6	11.5	10.4	10.3	8.4
n	2,153	1,946	207	1,985	1,813	172	1,787	366	905	97
≥ 100 mg/dL										
MARD (%)	10.7	10.5	11.8	10.2	10.2	10.4	10.8	9.9	10.2	11.1
n	11,042	9,642	1,400	9,987	8,878	1,109	9,717	1,325	9,341	1,236
All										
%	11.4	11.3	12.1	11.0	11.0	10.7	11.5	10.8	10.4	11.0
n	13,195	11,588	1,607	11,972	1,0691	1,281	11,504	1,691	10,246	1,333
Venous, YSI										
< 100 mg/dL										
MAD (mg/dL)	—	—	13.4	—	—	12.6	—	—	—	10.2
n	—	—	1,475	—	—	1,327	—	—	—	620
≥ 100 mg/dL										
MARD (%)	—	—	11.4	—	—	10.3	—	—	—	10.9
n	—	—	10,697	—	—	8,789	—	—	—	9,722
All										
%	—	—	12.0	—	—	11.0	—	—	—	11.0
n	—	—	12,172	—	—	10,116	—	—	—	1,0342

^aExcluding rapidly changing/hypoglycemia (80 mg/dL) and impending hypoglycemia.

BG, blood glucose; MAD, mean absolute difference, MARD, mean absolute relative difference.

is provided in Table 2. The variation in MARD against BG reference for different sensors is shown in Figure 2, with the linear mixed model estimating the between-subjects variance component to be 44% of the total variation. There was no significant difference between left and right arm insertion sites (11.2% and 11.4%; $P=0.5950$).

The System's sensor results were highly correlated to capillary BG. Regression analysis produced a slope of 1.02, an intercept of -6.4 mg/dL, and a correlation coefficient of 0.95 (range, 23–498 mg/dL). The coefficient of variation of sensitivity (as measured by slope) between sensors was 8.5%, 8.6%, and 8.9% for each sensor lot. This variation was

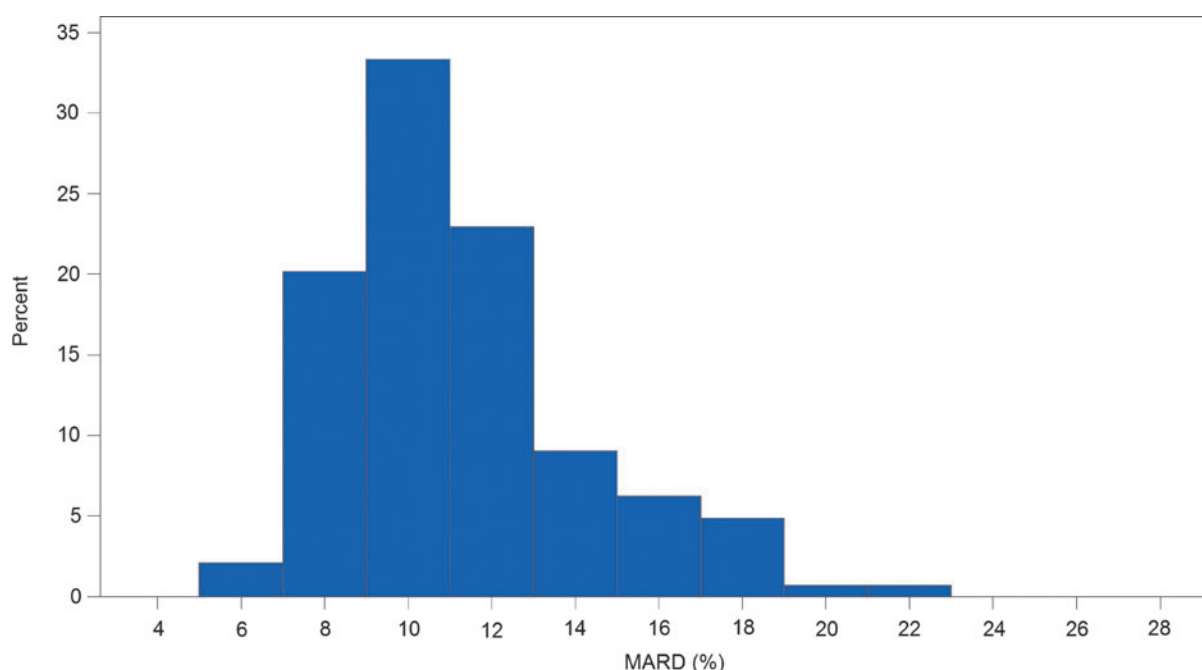


FIG. 2. Histogram of the mean absolute relative difference (MARD) per sensor.

predominantly due to between-sensor variance, with the linear mixed model estimating the between-subjects variance component to be 37% of the total. There were no statistically significant differences in sensor sensitivity (i.e., slope) between insertion sites on either the right or left arm ($P=0.5542$).

Performance of the System was stable across the 14 days of wear after the first day. The percentage of readings within Consensus Error Grid Zone A (BG reference) on Days 2, 7, and 14 was 88.4%, 89.2%, and 85.2%, respectively (Fig. 3), and the MARD on the same days was 11.9%, 10.9%, and 10.8%, respectively.

The mean time to first glucose results was 1 h 1 min ($n=168$), and 100% of sensors were able to provide interstitial glucose results within 1 h 10 min after insertion. The mean lag time between the System sensor and YSI reference was 4.5 ± 4.8 min.

Sensor accuracy was not affected by factors such as body mass index (BMI), age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c, as the percentages of readings within Consensus Error Grid Zone A were similar (Fig. 4).

At Days 1 and 15, study participants completed a questionnaire specific to this study and rated their experience with the System on a scale of 0 (strongly agree) to 4 (strongly disagree) for several subjective categories. On Day 1, the scorecard included seven statements about ease of use, pain compared with fingerstick, adequacy of packaging information, and pain or bleeding when applying the sensor to either arm. On Day 15, the scorecard included nine statements about the sensor relative to comfort of wear, ease of wear, whether the sensor got in the way of daily activities, pain compared with fingerstick, easier than fingerstick, and erythema or edema after removal of sensor from either arm. A score of 0, 1, or 2 was considered a favorable response. On Day 1, favorable ratings were reported by most respondents ($\geq 97.2\%$; $n=72$) for seven of seven subjective statements.

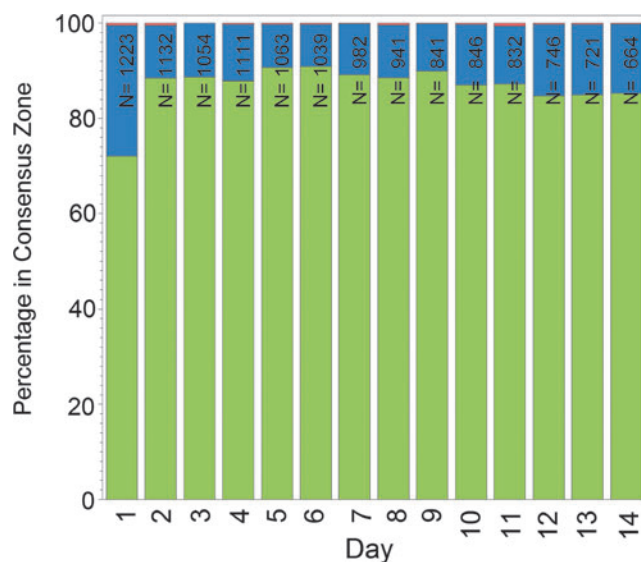


FIG. 3. Stability of accuracy across 14 days of Freestyle Libre sensor wear: Consensus Error Grid Zone A (green), Zone B (blue), and Zone C (red). N is the number of paired sensor and reference data points per day of wear for all sensors used in the study.

Likewise, on Day 15 the majority of respondents ($\geq 94.4\%$; $n=72$) reported favorable ratings for nine of nine subjective statements.

In total, 98.6% (142/144; both arms of 72 respondents) of responses were favorable ratings of ≤ 2 for the statement “The amount of pain I felt when applying the Sensor was acceptable.” A favorable response of ≤ 2 was also reported by 99.3% (143/144) of responses for statement “The amount of bleeding I experienced when applying the Sensor was acceptable.”

There were no unexpected adverse device effects reported during the clinical study. One participant had a serious adverse event (severe hypoglycemia prior to sensor insertion) not related to the study or device. Skin issues observed in 202 site exams of 72 study participants were as follows: moderate to severe itching 0.5% of the time, moderate erythema 4.0% of the time, and 98.6% of the insertions had a pain rating of ≤ 2 . Rate of mild incidences was $< 9\%$ for any individual category of skin issues mentioned above, including edema, rash, induration, bruising, bleeding, and others.

Discussion

This study evaluated the performance and usability of the FreeStyle Libre system. Study results showed agreement between the System’s sensor readings and capillary BG and venous reference. The capillary BG reference provided a wider distribution of glucose results and covered up to 14 days of wear. Therefore, capillary BG was used as the primary comparator for the System’s performance evaluation. Capillary BG reference provides more reference points and represents real-life accuracy during daily patient use. One strip lot was used as the capillary BG reference across all clinical sites and sensor lots so there were adequate data to determine variation between sensor lots and sites without confounding results with multiple strip lots.

The System is unique among existing interstitial glucose monitoring technologies in that the wired enzyme factory-only calibrated sensor has wear time of up to 14 days without additional calibration. This lack of reliance on an external BG monitor for calibration is a potential advantage as errors in BG meters could potentially lead to glucose monitoring system errors. Sensors requiring routine user calibration several times daily can be affected by glucose instability, such as observed postprandially.¹⁵ Sensor delays or lag between interstitial readings and venous or capillary readings have also been shown to vary among sensors,¹⁶ with newer-generation sensors demonstrating less lag time.^{15,17,18}

Differences among interstitial,^{14,19,20} capillary, and venous readings must also be considered when comparing accuracy outcomes.^{9,10,21–23} Sources contributing to differences between capillary BG versus venous YSI readings include the amount of blood used for testing, delays in analysis from the time of sampling, and differences in the composition of the blood samples.^{9,10}

Collectively, these differences limit the direct comparison of accuracy outcomes among sensor technologies. Therefore, the present study was compared with reported outcomes with similar wired enzyme technology, factory-calibrated sensors, and those reporting accuracy outcomes using Consensus EGA. In a study of 55 subjects who wore a wired enzyme,

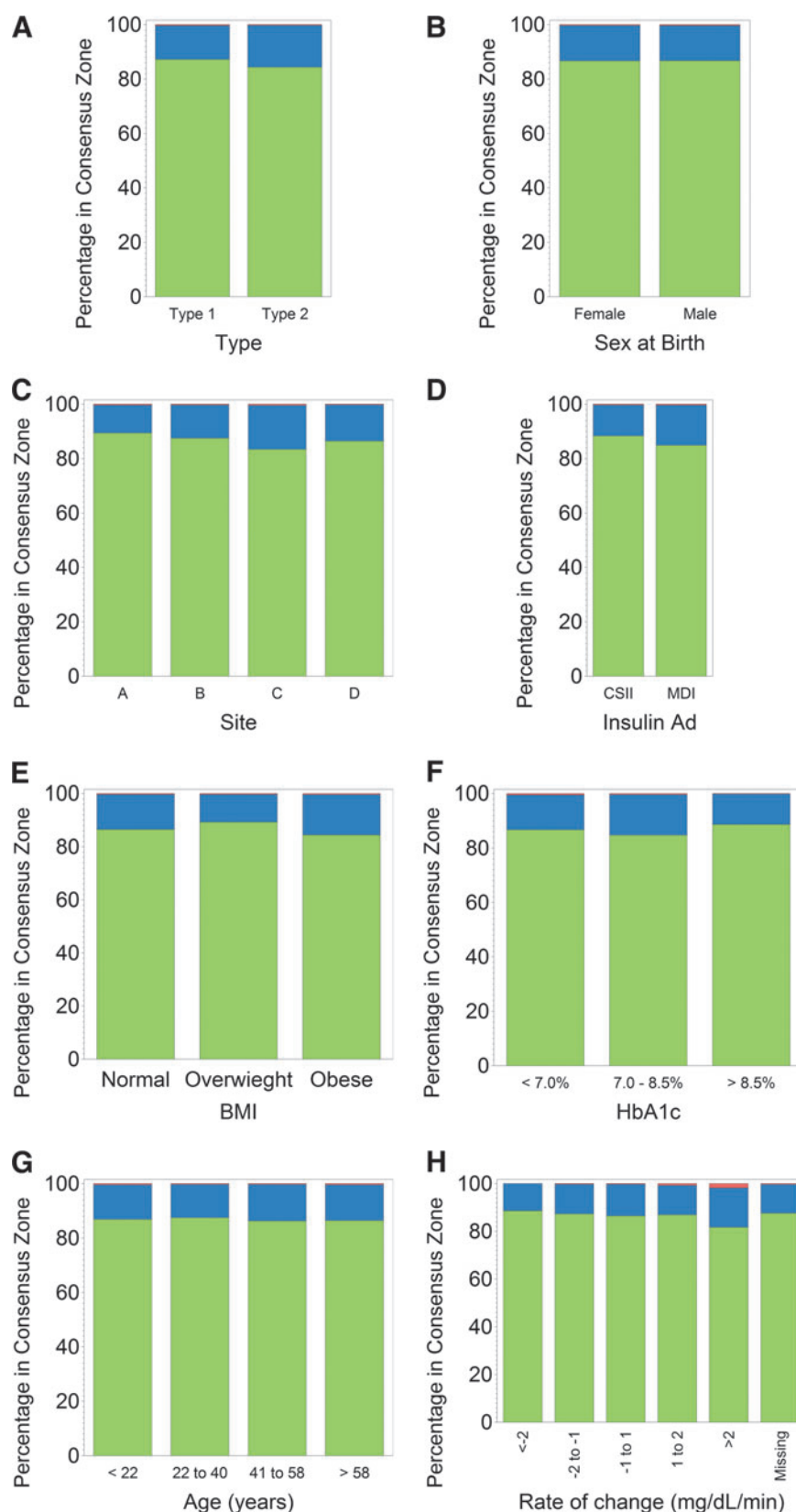


FIG. 4. Accuracy of the FreeStyle Libre sensor as a function of various factors or patient characteristics: **(A)** diabetes type, **(B)** sex, **(C)** insertion site, **(D)** insulin administration (Insulin Ad) (continuous subcutaneous insulin infusion [CSII] or multiple daily insulin injections [MDI]), **(E)** body mass index (BMI), **(F)** hemoglobin A1c (HbA1c), **(G)** age, and **(H)** rate of change. Consensus Error Grid zones were Zone A (green), Zone B (blue), and Zone C (red).

factory-calibrated sensor for up to 14 days, results demonstrated MARD of 12.2%, with 88.0% of sensor readings within Zone A of Consensus EGA and minimal change in sensor sensitivity over the 14-day wear time.²⁴ Similarly, another study evaluating the feasibility of a factory-calibrated

sensor using wired enzyme technology for 5 days demonstrated a MARD of 13.4%, and 83.5% of readings were within Zone A of Consensus EGA.²⁵ Results from those published studies were consistent with the outcomes in the present study. Accuracy of the System was similar across 14 days of sensor

wear with the exception of the first day of wear, which had the lowest accuracy (Consensus EGA showed 72.0% in Zone A for Day 1 compared with 88.4% in Zone A for Day 2). This may be due in part to the body's natural inflammatory response to sensor insertion, which has been shown to affect glucose concentration in interstitial fluid.²⁶

In the present study, the System's sensor did not show any marked differences in accuracy outcomes relative to BMI, age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c. In comparison, the accuracy (Clarke EGA) of the FreeStyle Navigator[®] sensor (Abbott Diabetes Care), which used a sensor with the same wired enzyme technology, as reported by Weinstein et al.,²⁷ did not differ as a function of age, sex, ethnicity, years since diagnosis of diabetes, or sensors worn on either the arm or abdomen but differed depending on the subject's BMI. The percentage of readings in Zone A (Clarke EGA) for participants who had a BMI of <25 kg/m² was 78.8% compared with 84.4% for participants with a BMI of >30 kg/m², which the authors suggested could have been attributed to differences in blood flow relative to subcutaneous adipose tissue thickness. The present study with the System included a broad range of BMI (18.7–47.2 kg/m²), which did not affect the sensor accuracy. Placement of the System's sensor was on both arms for each subject, and future studies could evaluate the effects of sensor accuracy in different locations on the body.

These results have clinical implications for individuals with diabetes and for the clinicians who treat them. Several randomized controlled studies have revealed better hemoglobin A1c outcomes associated with the frequency of sensor wear.^{28–32} Thus, a sensor with a longer wear period that does not require fingerstick calibration with its associated burden and pain may support more frequent sensor use with improved glycemic outcomes. This system with no additional fingerstick may also benefit groups that have demonstrated poor adoption of persistent sensor use.

The System's sensor provides a broader interval and volume of measurements, including day and night readings, which can be used to evaluate glucose patterns and trends. In comparison, capillary BG readings provide single, intermittent measurements, which may not capture intervals of extreme variability or nocturnal events. In a recent study, it was demonstrated that the use of continuous glucose monitoring with or without alarms reduces time spent outside glucose targets compared with self-monitoring of BG.¹³ The System provides the user with the current glucose result, glucose pattern, and trend information on the display of the hand-held reader when the sensor is scanned. This type of monitoring system may benefit individuals who have ceased sensor use due to alarm fatigue, becoming overwhelmed by alarms.¹¹ Limitations of the current study are single body site used for data collection, limited venous reference data over the 14-day wear due to practical limitation of obtaining blood, and a limited number of sensor lots used in the study. Further research is needed to evaluate whether the System could provide additional benefits such as improvement in glycemic outcomes with continued use over time, as well as improved compliance with sensor wear.

Conclusions

In this prospective study, the performance of the factor-only calibrated FreeStyle Libre Flash glucose monitoring

system was demonstrated by the accuracy of sensor readings and the stability of accurate readings over 14 days of use. The accuracy of the System was unaffected by subject characteristics, making it suitable for a broad range of individuals. Under normal conditions, the System provides an easy to use and comfortable sensor wear experience for up to 14 days without the need for fingerstick measurements. It is anticipated that the provision of comprehensive glucose data for up to 14 days with reduced pain and burden for the end user will support enhanced diabetes management.

Acknowledgments

The authors thank Joe Bugler for his critical review of the manuscript and Zoe K. Welsh for graphical and statistical support. Suzie Webster (ConsignMed, Inc.) provided medical writing and editorial assistance. Funding for this study was provided by Abbott Diabetes Care.

Author Disclosure Statement

S.A. is an employee of Abbott Diabetes Care. M.P.C., L.J.K., T.B., and B.W.B. were the study investigators and declare that no competing financial interests exist.

References

1. Freckmann G, Pleus S, Link M, Zshornack E, Klotzer H, Haug C: Performance evaluation of three continuous glucose monitoring systems: comparison of six sensors per subject in parallel. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:842–853.
2. Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, Sachsenheimer D, Borchert M, Yap A, Forst T: Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices. *Curr Med Res Opin* 2012;28:525–531.
3. Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Link M, Haug C: Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:113–122.
4. Klaff LJ, Brazg R, Hughes K, Tideman AM, Schachner HC, Stenger P, Pardo S, Dunne N, Parkes JL: Accuracy evaluation of Contour Next compared with five blood glucose monitoring systems across a wide range of blood glucose concentrations occurring in a clinical research setting. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:8–15.
5. Thomas LE, Kane MP, Bakst G, Busch RS, Hamilton RA, Abelson JM: A glucose meter accuracy and precision comparison: the FreeStyle Flash versus the Accu-Chek Advantage, Accu-Chek Compact Plus, Ascensia Contour, and the BD Logic. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:102–110.
6. Damiano E, El-Khatib F, Zheng H, Nathan D, Russell S: A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2013;36:251–259.
7. Damiano E, McKeon K, El-Khatib F, Zheng H, Nathan D, Russell S: A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:699–708.
8. Matuleviciene V, Joseph J, Andelin M, Hirsch I, Attvall S, Pivodic A, Dahlqvist, Klonoff D, Haraldsson B, Lind M: A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Dexcom G4 sensor (Dexcom G4 system) and Enlite sensor (Guardian REAL-Time system) tested simultaneously in ambulatory patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:759–767.

9. Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M: Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001;307:187–192.
10. Tonyushkina K, Nichols JH: Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:971–980.
11. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. “Turn it off!”: diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:789–794.
12. Rossetti P, Bondia J, Vehí J, Fanelli CG: Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors (Basel)* 2010;10:10936–10952.
13. New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G: Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med* 2015;32:609–617.
14. Rebrin K, Sheppard NF Jr, Steil GM: Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1087–1098.
15. Castle JR, Ward WK: Amperometric glucose sensors: sources of error and potential benefit of redundancy. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:221–225.
16. Mazze RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P, Racchini J: Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther* 2009;11:11–18.
17. Bailey T, Zisser H, Chang A: New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:749–755.
18. Michaud C, Cengiz E, Tamborlane WV, Carria LR, Weinzimer SA: Warming up to sensors: does site warming improve continuous glucose monitoring performance? [abstract]. *Diabetes* 2014;63(Suppl 1):870-P.
19. Cengiz E, Tamborlane VW: A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl 1):S-11–S-16.
20. Lodwig V, Heinemann L; Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring with glucose assessment criteria. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:572–586.
21. Kempe K, Price D, Ellison J, Marhoul J, Morrow L, Win K, Kuschma K, Hompesch M: Capillary and venous blood glucose concentrations measured during intravenous insulin and glucose infusion: a comparison of steady and dynamic states. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:669–674.
22. Colaguri S, Sandbaek A, Carstensen B, Christensen J, Glumert C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K: Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 2003;20:953–956.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute: Glucose Monitoring in Settings Without Laboratory Support; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document AST4-A2 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
24. Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP: Continuous glucose monitoring in the subcutaneous tissue over a 14-day sensor wear period. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1210–1219.
25. Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP: Feasibility of factory calibration for subcutaneous glucose sensors in subjects with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:89–94.
26. Ward KW: A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:768–777.
27. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser A, McGarraugh GV: Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2007;30:1125–1130.
28. JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group: The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383.
29. Danne T, de Valk HW, Kracht KW, Geldmacher R, Sölter L, von dem Berge W, Welsh ZK, Bugler JR, Lange K, Kordonouri O: Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009;52:1496–1503.
30. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA: Sensor-augmented insulin pump therapy: Results of the first randomized treat-to-target study STAR-1. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–383.
31. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311–320. Erratum in *N Engl J Med* 2010;363:1092.
32. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J: Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.

Address correspondence to:
Shridhara Alva, PhD
Clinical Affairs
Abbott Diabetes Care
1360 South Loop Road
Alameda, CA 94502

E-mail: Shridhara.alva@abbott.com

Februar 2018

***Rapport fra
nettbasert spørreundersøkelse om
bruken av Flash Glukosemåleren
Freestyle Libre som metode for
egentesting av glukosenivå i vev***

Vilde Olsson, doktorgradsstipendiat UiO

Linda Markham, helseøkonom og politisk rådgiver i

Diabetesforbundet

diabetesforbundet

Innhold

Oppsummering/Hovedfunn	3
Bakgrunn	3
Informasjon om Freestyle Libre	4
Kunnskapsbasert praksis i helsetjenesten.....	5
Hensikten med undersøkelsen	5
Organisering av undersøkelsen	5
Utarbeidelse av spørsmålene og gjennomføring av undersøkelsen	5
Evaluerings av data	6
Resultater	7
Resultater på alder, kjønn, diabetes og helseregion.....	7
Bruken av FL og blod/vevsglukose målinger	9
Påstander om FL	13
Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel	15
Glukosekontroll	15
Informasjon om de som har sluttet med FL	17
Appendiks	18
Om forfatterne	18
Takk til	18
Supplementære figurer	19
Oversikt over figurer	21
Referanseliste	22

Oppsummering/Hovedfunn

I perioden 19.–22. januar 2018 gjennomførte Diabetesforbundet en nettbasert spørreundersøkelse for å kartlegge erfaringer ved bruken av flash glukosemåleren Freestyle Libre, heretter forkortet til FL. Hovedfokus for undersøkelsen var å kartlegge opplevde fordeler og ulemper ved FL, samt endringer i egenbehandling og hverdagen med diabetes ved bruk av dette behandlingshjelpemiddelet. I løpet av de fire dagene spørreundersøkelsen var åpen, mottok vi 527 besvarer fra personer som bruker FL selv eller er foreldre til barn som bruker FL. Denne rapporten oppsummerer de viktigste resultatene.

Det kommer tydelig fram i denne undersøkelsen at FL er et godt hjelpemiddel for personer med diabetes. Respondentene melder om mindre vonde fingertupper, at FL gjør det mulig med hyppige målinger av vevsglukose, og at trendpilene som indikerer endringer i vevsglukosenivå, har stor betydning. Flertallet av respondentene melder at de har fått bedre glukosekontroll etter oppstart med FL; det rapporteres både om færre hendelser med lavt og høyt blodsukker, samt reduksjon i HbA1c.

Bakgrunn

Diabetes mellitus er et økende helseproblem både i Norge og ellers i verden. I Norge har rundt 4,7 prosent av befolkningen kjent diabetes – eller om lag hver 20. nordmann. Av disse har cirka 28.000 type 1 og 216.000 diabetes type 2 [1, 2]. Diabetes forårsakes av manglende produksjon av hormonet insulin (diabetes type 1) og/eller manglende respons på insulinet (diabetes type 2). En langsomt utviklende diabetes type 1 kalles LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) [3].

Behandling av diabetes består av en rekke tiltak der pasienten selv har en aktiv rolle. For personer med insulinavhengig diabetes er matinntak, blodglukosenivå, mengde insulin, aktivitet, daglige situasjoner og andre handlinger viktig for håndteringen av sykdommen. Måling av blod-/vevsglukose er essensielt i diabetesbehandlingen, og studier viser at glykemisk kontroll økes ved flere daglige blodglukosemålinger [4]. Opplæring og tett samarbeid med helsepersonell er også viktig i diabetesbehandlingen og skal sørge for at hver og en av diabetespasientene er rustet til å ta gode avgjørelser i hverdagen.

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes fremhever viktigheten av hyppige målinger av glukosenivå for en god diabetesbehandling:

«Kunnskap og oppdaterte opplysninger om blodglukosenivået er en forutsetning for god blodsukkerregulering ved diabetes type 1, særlig etter at all egenproduksjon av insulin har opphørt. Kunnskap om blodglukose i ulike situasjoner er informasjon som kan gi grunnlag for hensiktsmessig

adferd med hensyn til insulindosering, inntak av karbohydrater, trening, bilkjøring og andre gjøremål» [4].

Retningslinjene nevner også eksempler på situasjoner der det er spesielt viktig å måle blodglukosenivå for personer med diabetes type 1 og personer med diabetes type 2 som bruker hurtigvirkende insulin. «*justering av insulindosene ved multiinjeksjonsbehandling og insulinpumpebehandling (før og 2 timer etter måltid)*», «*ved uklare symptomer som kan skyldes blodsukkersvingninger (føling)*», «*ved uregelmessig livsførsel som for eksempel ved reiser*» og «*ved hypoglykemi*» er eksempler på slike situasjoner [4].

Godt regulert blodsukker minsker risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner – blant annet hjertekarsykdommer, nevropati og retinopati. Diabetes utgjør også en økonomisk belastning for både helsevesenet og den enkelte, og dette økes med eventuelle komplikasjoner [5]. Enkelte studier indikerer også at personer med velregulert diabetes har økt livskvalitet [6].

På det norske markedet finnes det i dag tre måter å måle blod og vevsglukose:

- Fingerstikkmetoden for måling av blodglukose: Glukosenivået i blod måles ved å tilføre en bloddråpe på en strips, som leses av ved hjelp av et blodsukkerapparat.
- Kontinuerlig glukose måler (CGM): Glukosenivået i vev måles kontinuerlig og sendes direkte til en mottaker der vevsglukosenivået vises. Denne metoden gir mulighet for øyeblikkelige alarmer ved hendelser med høyt eller lavt vevsglukosenivå. CGM trenger kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetoden cirka to ganger i døgnet.
- Flash Glukosemåler (FGM): Vevsglukose måles som ved CGM, men trenger manuell avlesning. Metoden behøver ikke kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetoden. FL er eneste hjelpemiddel på markedet med denne teknologien. Se avsnittet under for mer informasjon om FL.

Informasjon om Freestyle Libre

FL er en flash glukosemåler som måler glukosenivået i den interstitielle (vevs-) vesken ved hjelp av en liten sensortråd som sitter under huden, koblet til en liten sender som sitter klistret fast på huden. Vevsglukosenivået leses av ved hjelp av en avleser som skannes over senderen og mottar trådløs informasjon om vevsglukosen. Senderen måler vevsglukosen kontinuerlig og lagrer glukosemålingene over tid. Avleseren må manuelt føres til sensoren for avlesing av glukosenivået, avleseren oppdateres med nåværende glukosenivå, glukosenivå de siste åtte timene og trendpiler som viser endringer i glukosenivået – om blodsukkeret er på vei opp eller ned, eller om det er stabilt. Som eneste sensor på markedet er det ikke nødvendig med kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetode ved bruk av FL.

FL tilgjengelig i Norge, men må betales fullt ut av brukeren, da dette utstyret per dags dato ikke refunderes gjennom folketrygden eller spesialisthelsetjenesten.

Kunnskapsbasert praksis i helsetjenesten

Norge bruker kunnskapsbasert praksis for å forberede kvaliteten på tjenester i helsevesenet.

«Kunnskapsbasert praksis innebærer at fagutøvere bruker ulike kunnskapskilder i praksis.» Kunnskapskildene som brukes, er forskningsbasert kunnskap, erfaringer fra praksis og pasientens kunnskap og behov [7].

FL har vært tilgjengelig i Norge siden 2014, men til tross for dette finnes det lite informasjon om bruken av dette hjelpemiddelet blant diabetespasienter i Norge.

Forskningsbasert kunnskap om FL har nylig blitt lagt fram i en rapport fra Folkehelseinstituttet [8], der man har gjennomgått og oppsummert studier fra andre europeiske land. Det finnes lite dokumenterte brukererfaringer og preferanser ved bruk av FL, noe som også ble påpekt i rapporten fra Folkehelseinstituttet.



Figur: Oversikt over kunnskapskildene i «Kunnskapsbasert praksis». Figur hentet fra [7].

Hensikten med undersøkelsen

Denne undersøkelsen har som formål å bidra med brukerkunnskap og brukerpreferanser for å gi et bedre kunnskapsgrunnlag om bruken av FL. Undersøkelsen forsøker å kartlegge brukernes egne erfaringer, preferanser og behov ved bruk av flash glukosemåleren FL – og hvilken innvirkning denne målemetoden har i hverdagen for personer med diabetes type 1 og LADA i Norge. Det var naturlig å avgrense undersøkelsen til personer med diabetes type 1 og LADA, da disse gruppene opplever kraftigere svingninger i blodsukker. Det er også vår oppfatning at det er disse gruppene som i størst grad bruker FL.

Organisering av undersøkelsen

Utarbeidelse av spørsmålene og gjennomføring av undersøkelsen

Spørsmålene til undersøkelsen ble utarbeidet av Linda Markham og Vilde Olsson i samarbeid med Nina Rye, Nina Skille og Bjørnar Allgot. Alle tre har diabetes type 1, og de har i tillegg til utvikling av undersøkelsen bidratt med brukererfaring i egenbehandling. Evaluering og digital utforming er gjort av Netigate, ved Merete Medle og Rolf Henrik Lønnevig.

Undersøkelsen ble gjort tilgjengelig 19. januar 2018, og ble promotert på Diabetesforbundet sin hjemmeside (diabetes.no) og Facebook-side. Her ble det gitt informasjon om formålet med undersøkelsen og hvilken målgruppe den rettet seg mot, sammen med en lenke til selve spørreundersøkelsen.

I perioden som spørreundersøkelsen lå ute på diabetes.no, var 4997 unike brukere innom nettsiden. I underkant av 72 prosent av disse var kvinner, og de fleste var alderen 25–34 år. Dette samsvarer med det som er gjennomsnittet for trafikk og demografi for diabetes.no.

Diabetesforbundets Facebook-side har i underkant av 32.000 sidelikes. Daglige sidevisninger (oppsøkte visninger) ligger gjennomsnittlig på rundt 200. Rekkevidde på innlegg anslås å være mellom 5000 og 200.000. Vi har ikke informasjon om den spesifikke Facebook-posten om spørreundersøkelsen, men vi antar at private delinger og oppfordringer til deltakelse gjennom Facebook er noe av grunnen til det høye antallet respondenter.

Da respondentene gjennomførte undersøkelsen på eget initiativ, representerer ikke besvarelsene et tilfeldig utvalg av personer som bruker FL i Norge. Vi ser det sannsynlig at personer med spesiell interesse for temaet står for mange av besvarelsene.

Evaluering av data

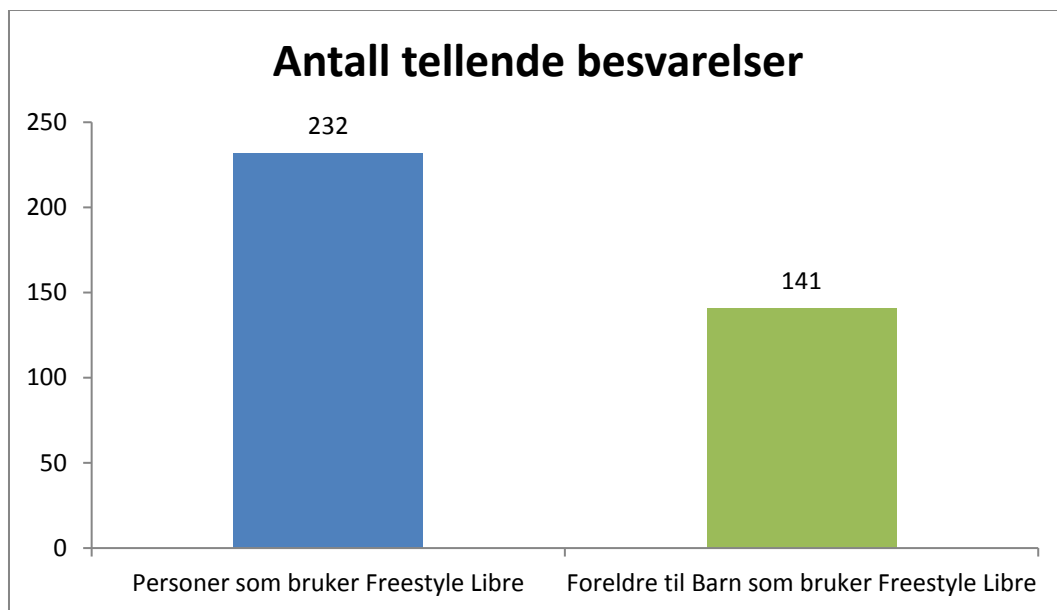
Vi mottok 527 svar i løpet av perioden undersøkelsen var åpen. Vi fjernet respondenter som falt utenfor vår målgruppe. Dette gjelder foreldre til barn som er over 18 år, respondenter som har brukt FL i mindre enn tre måneder, samt personer som har andre typer diabetes enn diabetes type 1 og LADA. Totalt falt 48 av besvarelsene utenfor vår målgruppe.

En del respondenter fullførte ikke hele undersøkelsen. Disse ble også sett bort fra under analysen. Totalt gjaldt dette 106 respondenter.

373 av besvarelsene ble derfor brukt i analysen av data. Blant disse rapporterer 331 personer at de bruker FL enten hver dag eller av og til. 42 av respondentene har tidligere brukt FL, men har sluttet.

Analysen ble gjennomført todelt, inndelt i interessegruppene (Figur 1):

- Personer som bruker FL
- Foreldre til barn som bruker FL



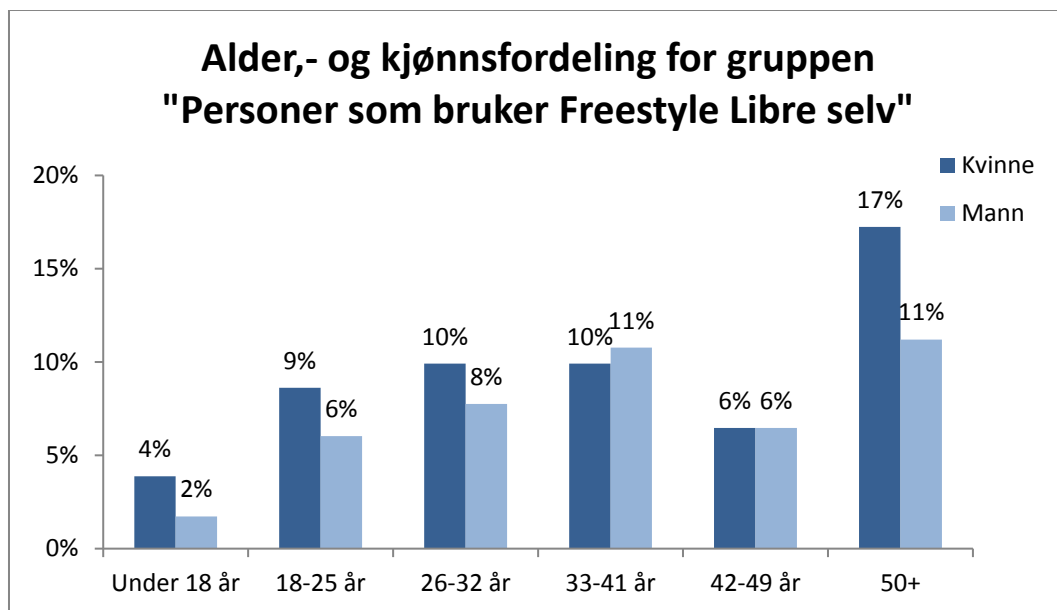
Figur 1: Antall tellende besvarelser i undersøkelsen fordelt på de to hovedgrupperingene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL».

Resultater

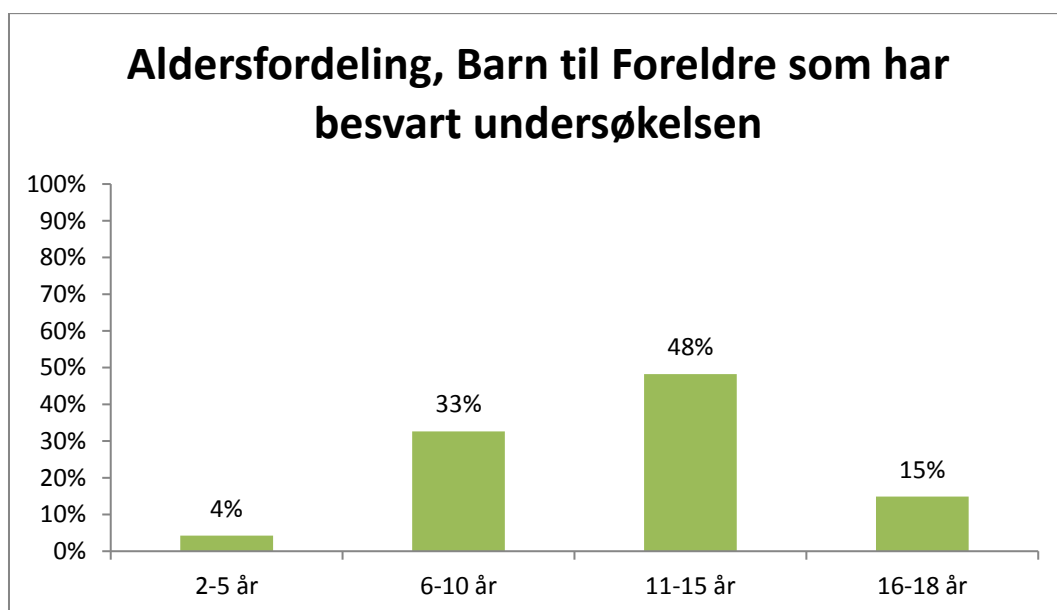
Resultater på alder, kjønn, diabetes og helseregion

Av respondentene i gruppen «Personer som bruker FL» ser vi en relativt jevn fordeling av alder og kjønn (figur 2). Det er få respondenter under 18 år – utenom dette er respondentene forholdsvis jevnt fordelt, men med noen flere respondenter i gruppen kvinner 50+ (figur 2). Der foreldre har deltatt i undersøkelsen, ser vi at det er flere av barna som ligger i de to aldersgruppene «6–10 år» og «11–15 år» (figur 3). Dette en gruppe som i stor grad får hjelp av sine foreldre til egenbehandlingen.

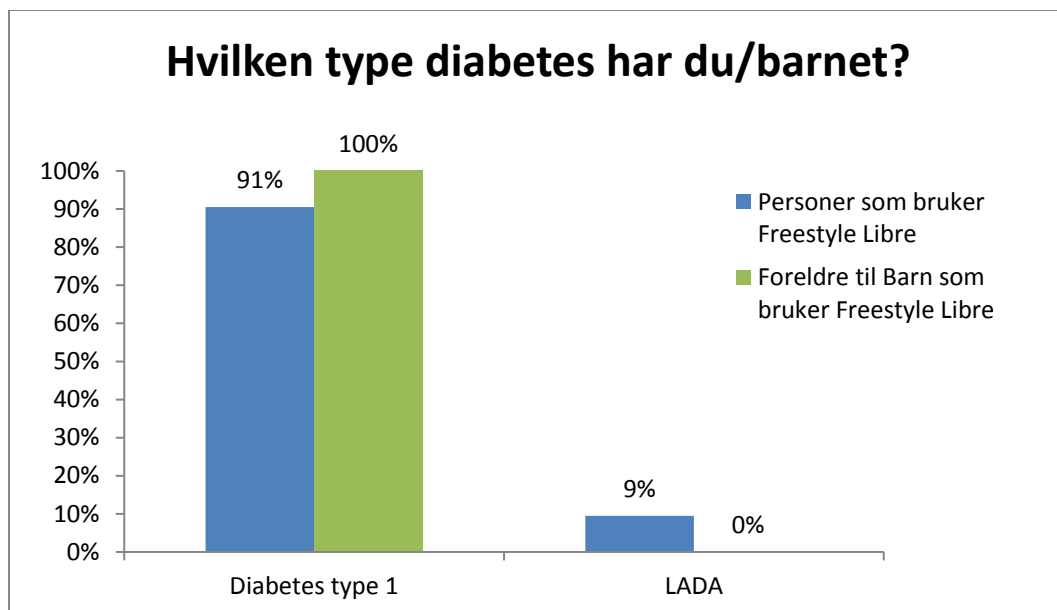
Hovedtyngden av respondentene har diabetes type 1, en liten gruppe av «Personer som bruker FL selv» har LADA (figur 4). Prosentvis fordeling av respondentene per helseregion vises i figur 5. Alle helseregionene er representert i begge interessegruppene, og fordelingen av respondenter som bruker FL, korrelerer i stor grad til befolkningstall i de gitte helseregionene (figur 5 og supplementær figur 1). Unntaket er Helse Vest som hhv 26 prosent og 29 prosent av respondentene oppgir som sin helseregion (figur 5), mot 17 prosent av befolkningstallet som hører til denne helseregionen (supplementær figur 1).



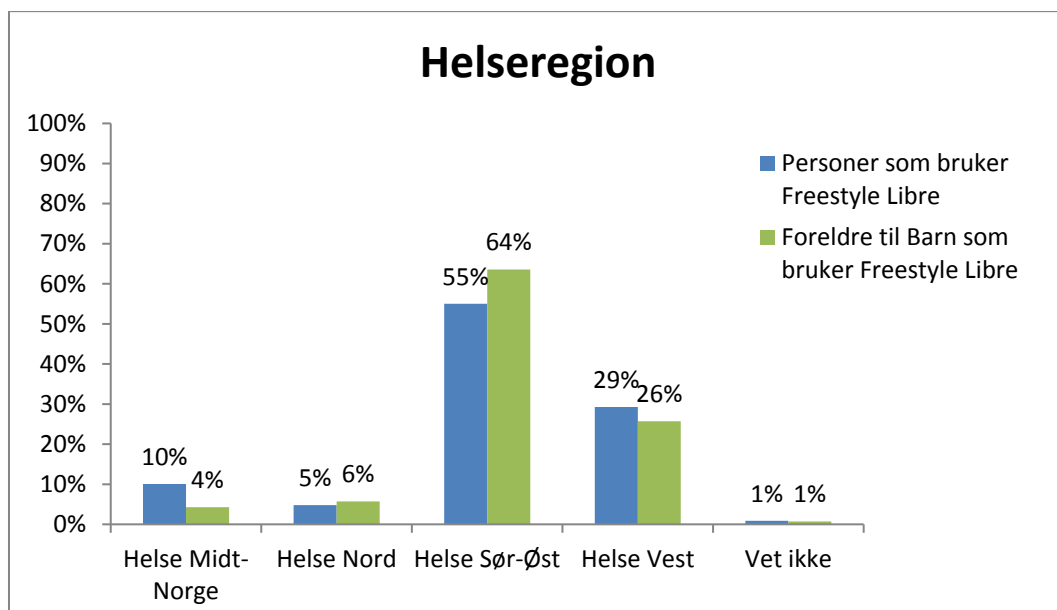
Figur 2: Alder, - og kjønnsfordeling i gruppen «Personer som bruker FL selv» (n = 232).



Figur 3: Barnas aldersfordeling i gruppen «Foreldre med barn som bruker FL» (n =141).



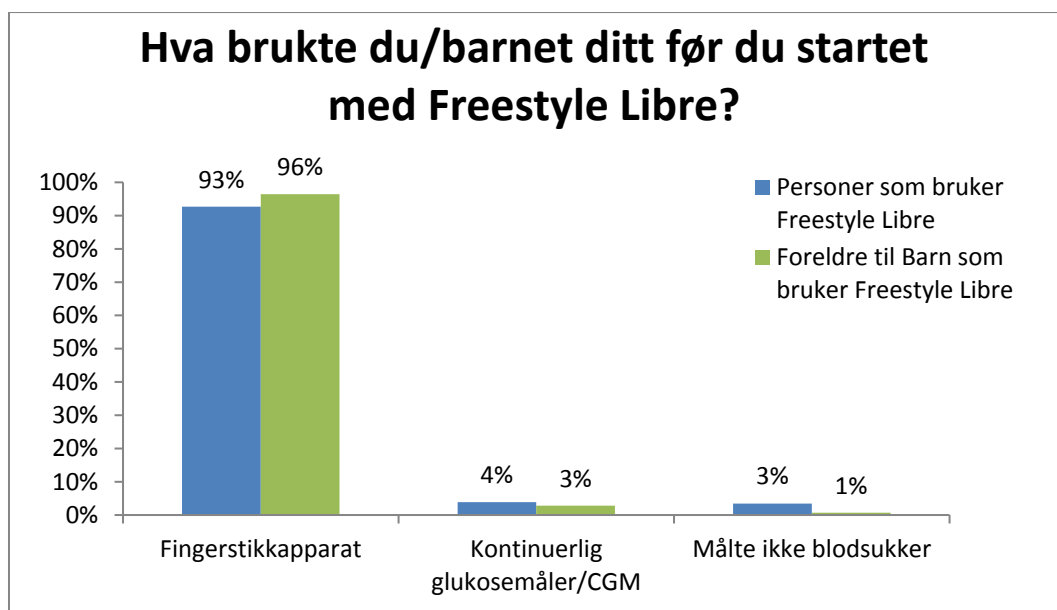
Figur 4: Type diabetes i gruppene «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL » (n=141).



Figur 5: Helseregion fordelt på «Personer som bruker FL» (n=229) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=140).

Bruken av FL og blod-/vevsglukosemålinger

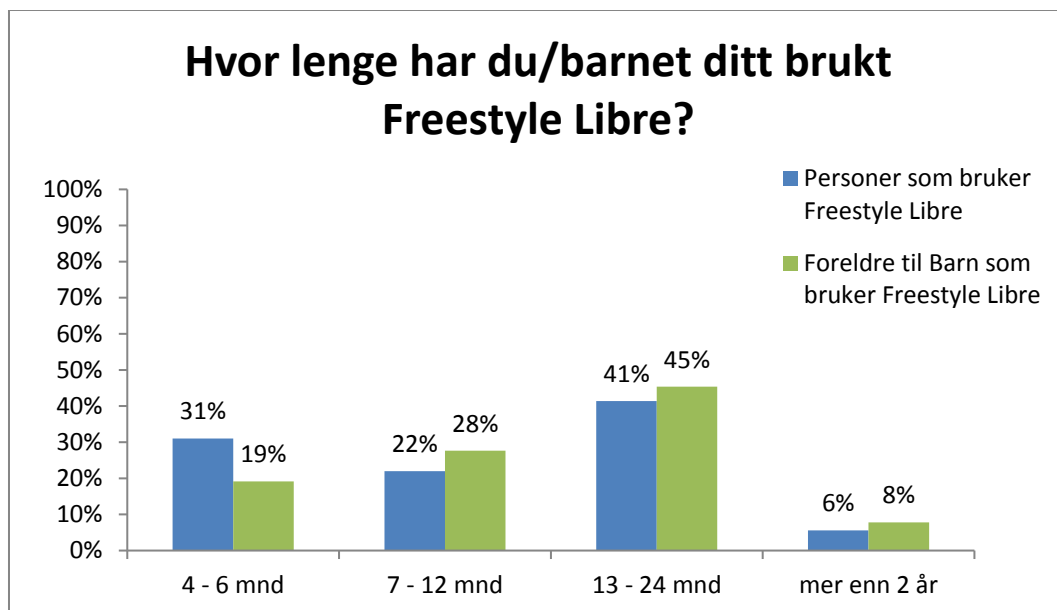
Det store flertallet av respondentene rapporterer at de brukte fingerstikkmetoden for måling av blodglukose før de begynte med FL (figur 6). Under fem prosent i begge grupper rapporterer at de brukte CGM før de startet med FL (figur 6).



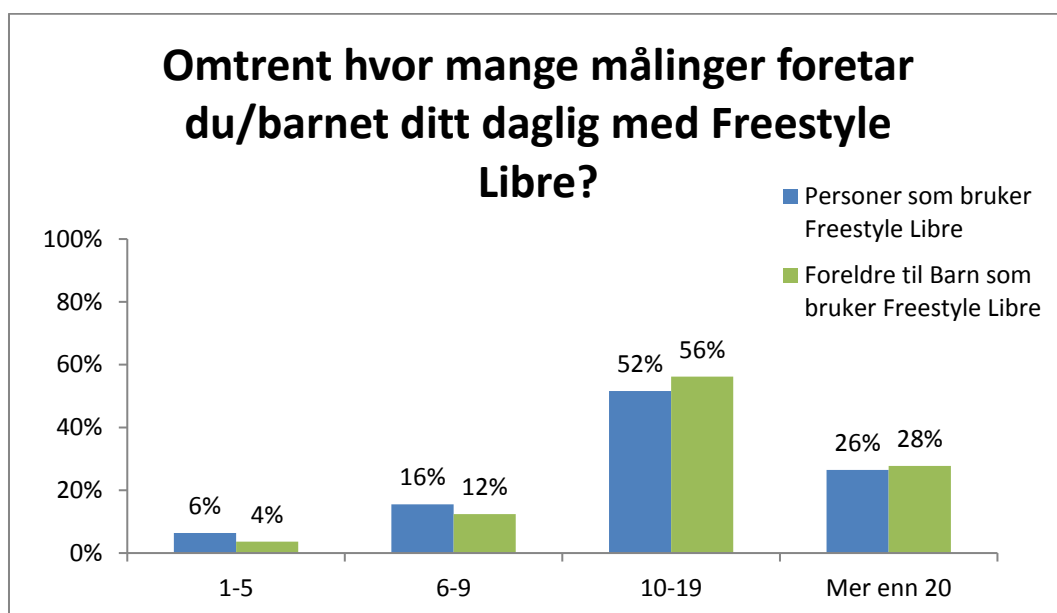
Figur 6: Prosentvis fordeling av målemetode respondentene brukte før de fikk FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL»(n=141).

Vi var interessert i å finne ut mer om hvordan personer bruker FL og hvor lenge de har brukt denne målemetoden. 41 prosent av «Personer som bruker FL» og 45 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», har brukt dette hjelpemiddelet i 13–24 måneder (Figur 7). Den korte tiden FL har vært på det norske markedet, kan være grunnen til at en så lav andel har brukt hjelpemiddelet i mer enn to år.

Utfra resultatene i tabellene under ser vi at hele 70 prosent av alle respondentene rapporterer at de måler vevsglukose ti ganger eller flere i løpet av en dag (Figur 8) ved hjelp av FL. Under sju prosent i begge målgruppene måler færre enn seks ganger.

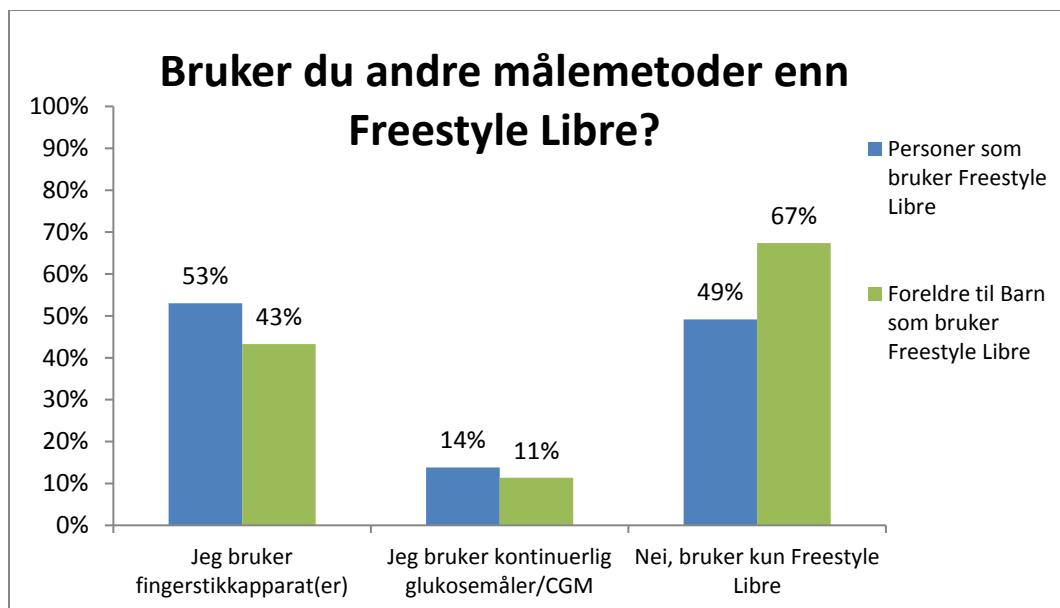


Figur 7: Hvor lenge respondentene har brukt FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=141).

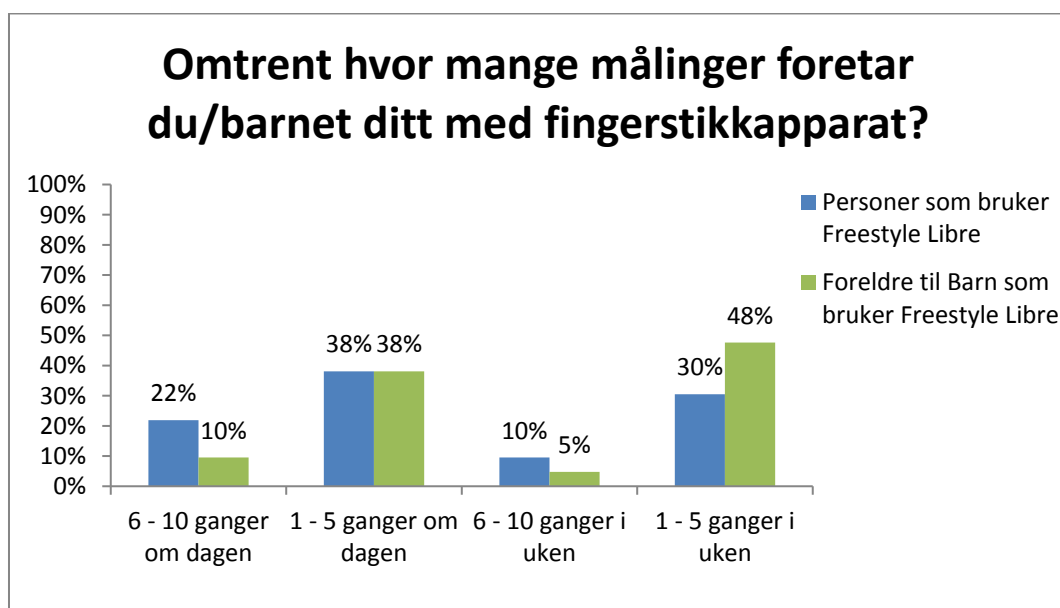


Figur 8: Antall daglige vevsglukosemålinger gjort med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=219) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n= 137).

43 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» og 53 prosent av «Personer som bruker FL selv», rapporterer i tillegg at de bruker fingerstikkmetode for måling av blodglukose (figur 9). Av disse rapporterer 40 prosent av respondentene at de måler blodglukose ved fingerstikkmetoden minst én gang om dagen (figur 10). Et fåtall av respondentene – henholdsvis 14 og 11 prosent for de to gruppene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL» – melder at de bruker CGM i tillegg til FL.



Figur 9: Bruk av andre målemetoder enn FL, fordelt på «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL». Det var mulig å krysse av for flere enn et svaralternativ.



Figur 10: Antall målinger med fingerstikkmetoden for respondenter som melder om å bruke «fingerstikkmetoden» i tillegg til FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=105) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =42).

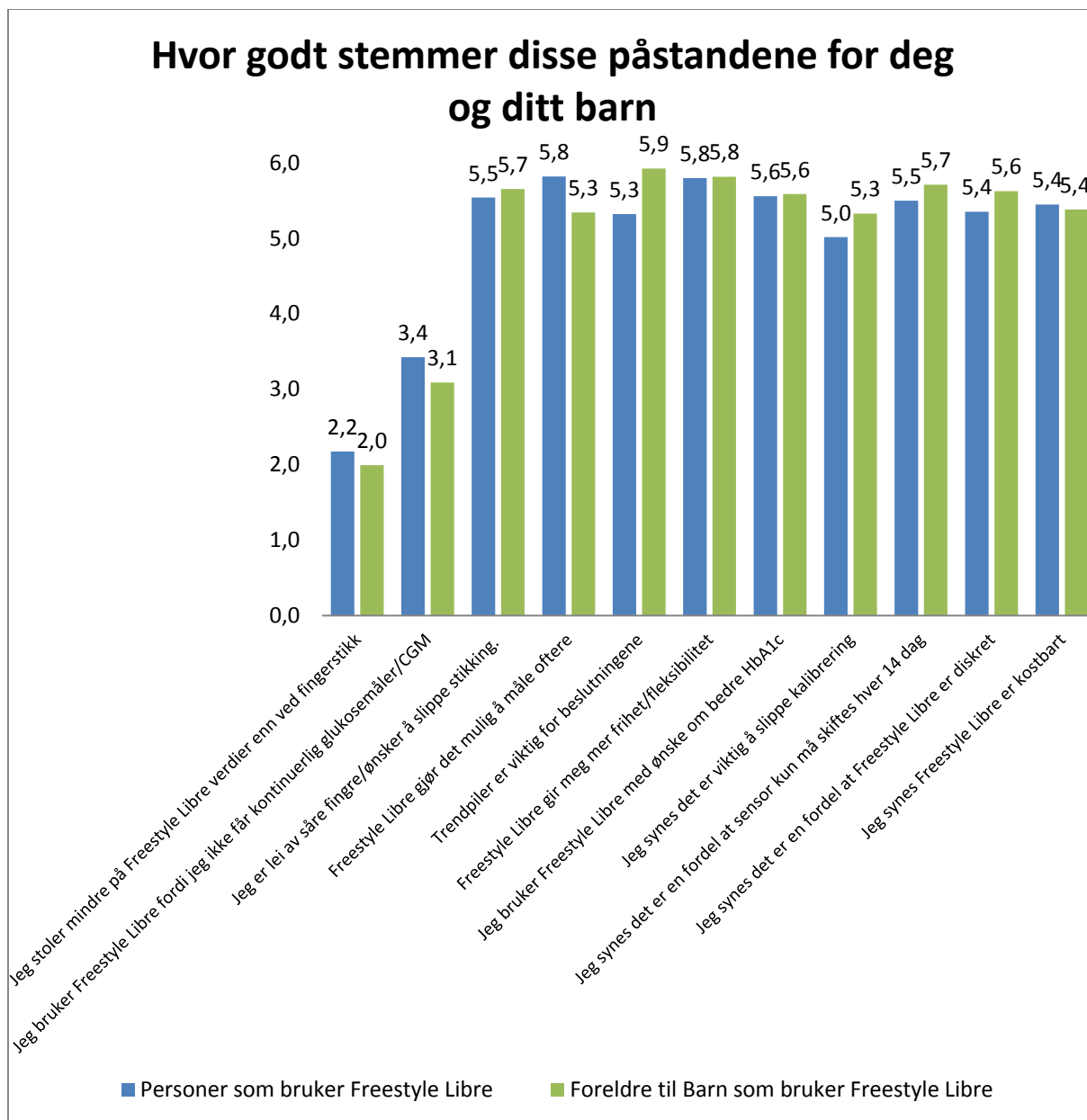
Vi ønsket å se nærmere på målepraksisen hos de som rapporterte at de bruker FL i liten grad (måler vevsglukosenivå ni ganger eller mindre om dagen). Av disse rapporterer 50 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 36 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» at de i tillegg bruker fingerstikkmetoden (data ikke vist). Hyppighet av fingerstikkmetode for å måle blodglukose i denne gruppen er vist i supplementær figur 2.

Sammenlignet med den totale gruppen som måler med fingerstikkmetoden (figur 10), ser vi antydninger til at personer som måler lite med FL, måler oftere med fingerstikkmetoden. Gruppen med personer som måler lite med FL og samtidig bruker fingerstikkmetoden er imidlertid svært liten (kun 22 respondenter i gruppen «Personer som bruker FL» og åtte respondenter i gruppen «Foreldre til barn som bruker FL»). Det er derfor en stor mulighet for at resultat ikke gjenspeiler den reelle populasjonen.

Påstander om FL

Undersøkelsen var utformet med en del der hvor respondentene skulle rangere en rekke påstander om egne erfaringer knyttet til bruk av FL. Rangeringen gikk fra 1 til 6, der 1 sto for «stemmer ikke» mens 6 sto for «stemmer godt».

Det var ikke stor variasjon i besvarelsen mellom de to respondentgruppene (figur 11). Alle påstandene som indikerer en bedre hverdag ved bruk av FL, fikk en gjennomsnittlig høy poengsum, mellom 5 og 6. Eksempler på slike påstander er «FL gir meg mer mulighet til frihet/fleksibilitet» og «Trendpiler er viktig for beslutningene». Påstanden «Jeg syntes FL er kostbart» fikk også en meget høy poengsum både blant personer med diabetes selv og foreldre (5,4). Dette indikerer at FL kan være en økonomisk byrde for flere av respondentene.



Figur 11: Gjennomsnittlig poengsum av påstandene, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =141).

I forbindelse med påstandsoppgaven var det mulig å skrive en åpen kommentar om FL. Et flertall av respondentene hadde positive kommentarer om FL.

Et utvalg kommentarer:

«Nytt liv etter FL. En tenåring tar ikke ofte fram måleapparat for å måle i fingeren når han er ute med kompiser. Med Libre måler han raskt, effektivt og uten å vekke oppmerksomhet blant de rundt. Fantastisk hjelpemiddel for tenåringen med diabetes og for oss som foreldre.» Forelder til barn som bruker FL

«Som mamma til ei jente på 6 år med type1 diabetes, så har vi fått et nytt liv med Libre freestyle. Lett å måle gjennom hele dagen, slipper vonde fingerstikk, kontroll på hvor blodsukkeret er på vei,

trenger ikke ta henne ut av lek for å måle og ikke minst nattemålingene.» Forelder til barn som bruker FL

«Jeg er totalt avhengig av å kunne ha FL. Har store problemer med svingninger i blodsukkeret, og helt avhengig av pilene som viser hvor bs er på vei.» Person som bruker FL

«Opplever at FL gjør livet med diabetes type 1 mye lettere. Har hatt mye færre føringer og mindre svingninger i blodsukkeret enn tidligere.» Person som bruker FL

Noen kommentarer forteller også om plager ved bruken av FL:

«Mitt bruk av FL ble avsluttet på grunn av kostnad, unøyaktige målinger, og utslett etter måler.»

«Jeg sluttet å bruke Libre da målingene hadde så store avvik at jeg ikke kunne stole på den»

«Reagerte etter to til tre dager med kløe og irritert hud så jeg kunne ikke bruke det. Dessverre. Ellers kjempe fornøyd»

«Det er for dyrt enda. Jeg har noen ganger ikke råd til FL»

Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel

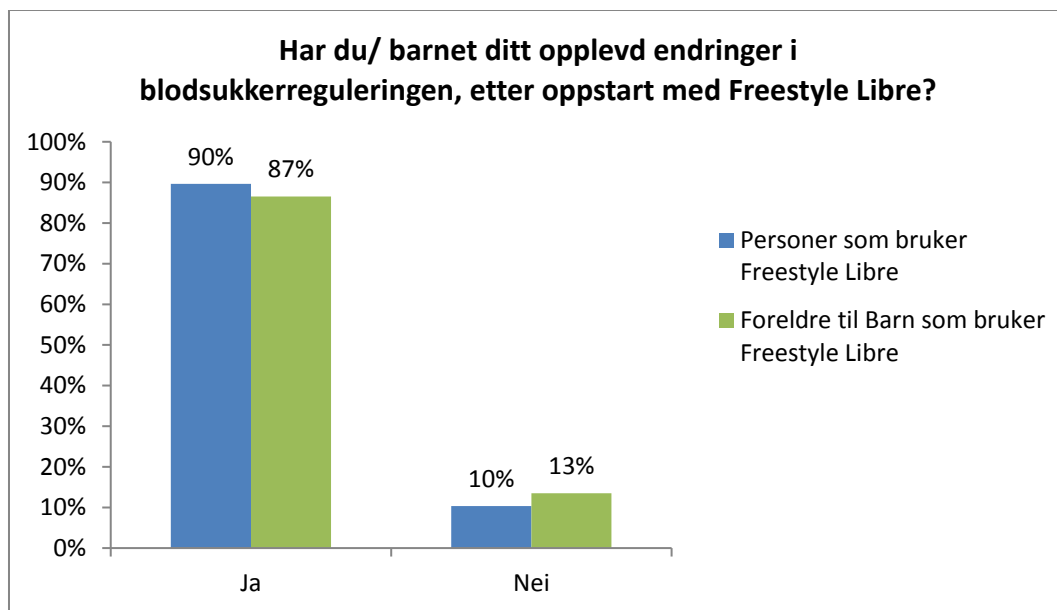
Vi var interessert i å finne ut i hvilke situasjoner FL er et viktig hjelpemiddel. Respondentene fikk muligheten til å rangere sju situasjoner/arenaer hvor det å bruke FL er viktigst. (1 = mest viktig, 7 = minst viktig, ikke relevante situasjoner/arenaer rangeres ikke). Arenaer der FL var er meget viktig hjelpemiddel, var natten, på skole/jobb og ved bilkjøring (supplementær figur 3).

Glukosekontroll

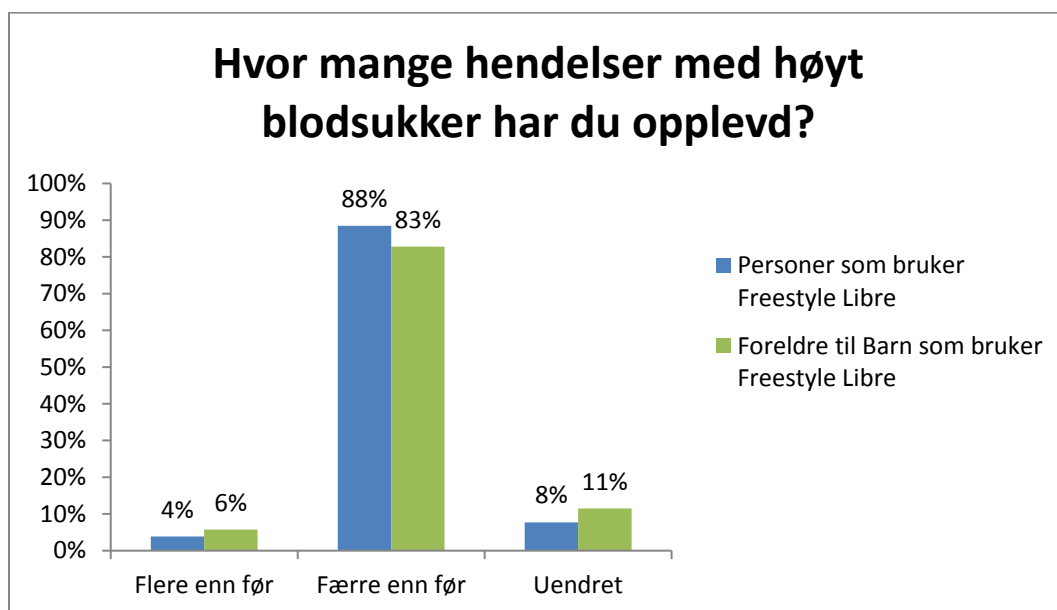
Hele 90 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 87 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer at de har opplevd endringer i blodsukkerreguleringen etter oppstart med FL (figur 12).

Det store flertallet i begge gruppene rapporterer om færre hendelser med både høyt og lavt blodsukker (figur 13 og 14). 88 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 83 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om færre hendelser med høyt blodsukker (figur 13). 76 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 75 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om færre hendelser med lavt blodsukker (figur 14).

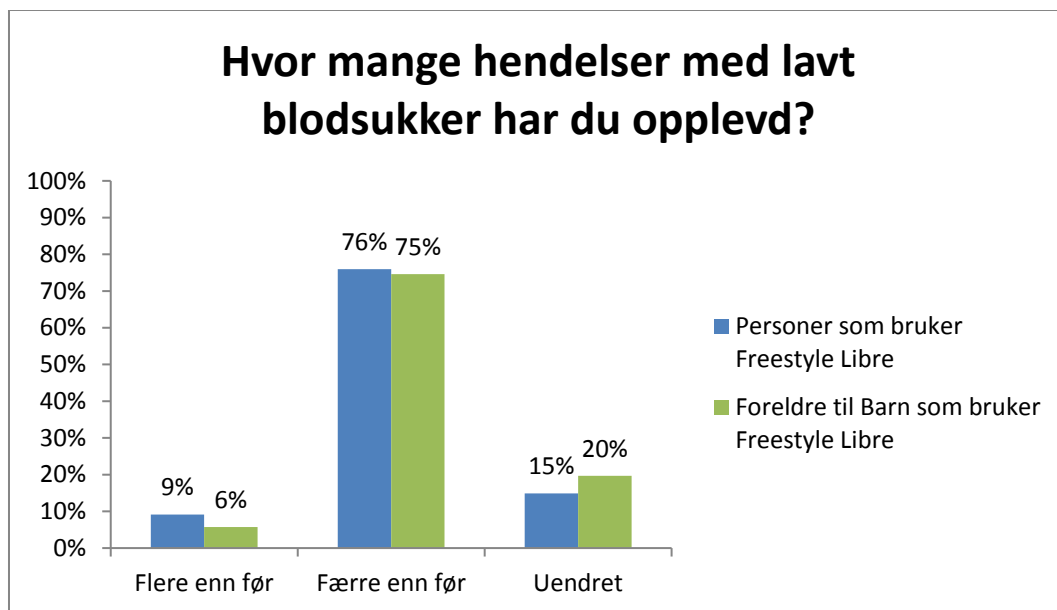
Ni prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» rapporterer om en økning i hendelser med lavt blodsukker. Disse resultatene gjenspeiler seg i figur 15, der 79 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 65 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om en lavere HbA1c etter oppstart med FL. Svært få (to prosent av «Personer som bruker FL selv») rapporterer om en økning i HbA1c etter oppstart med FL.



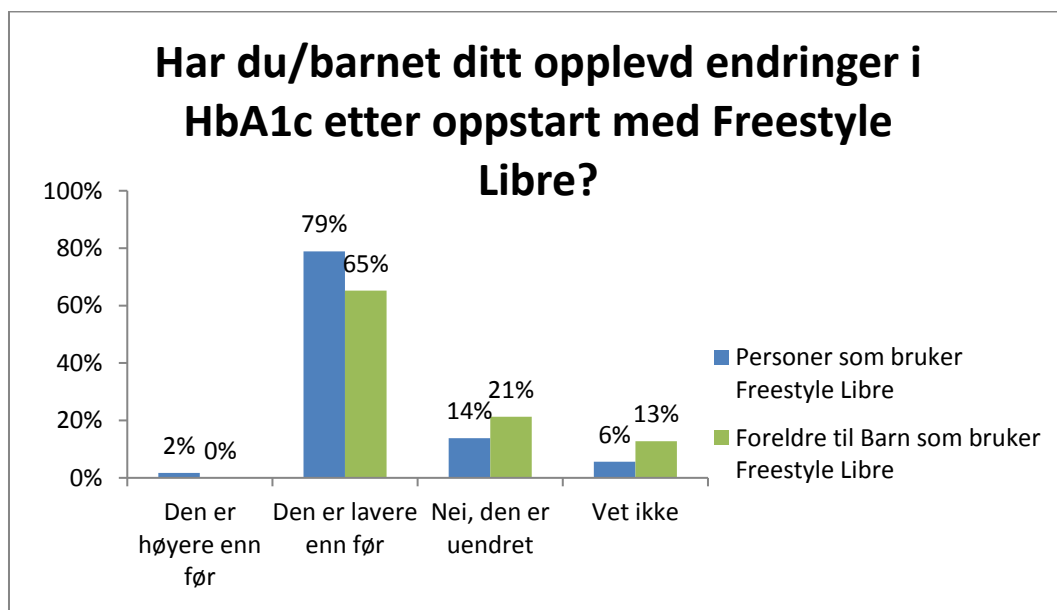
Figur 12: Endring i blodsukkerreguleringen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n 141).



Figur 13: Endringer i hendelser med høyt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =122).



Figur 14: Endringer i hendelser med lavt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =122).

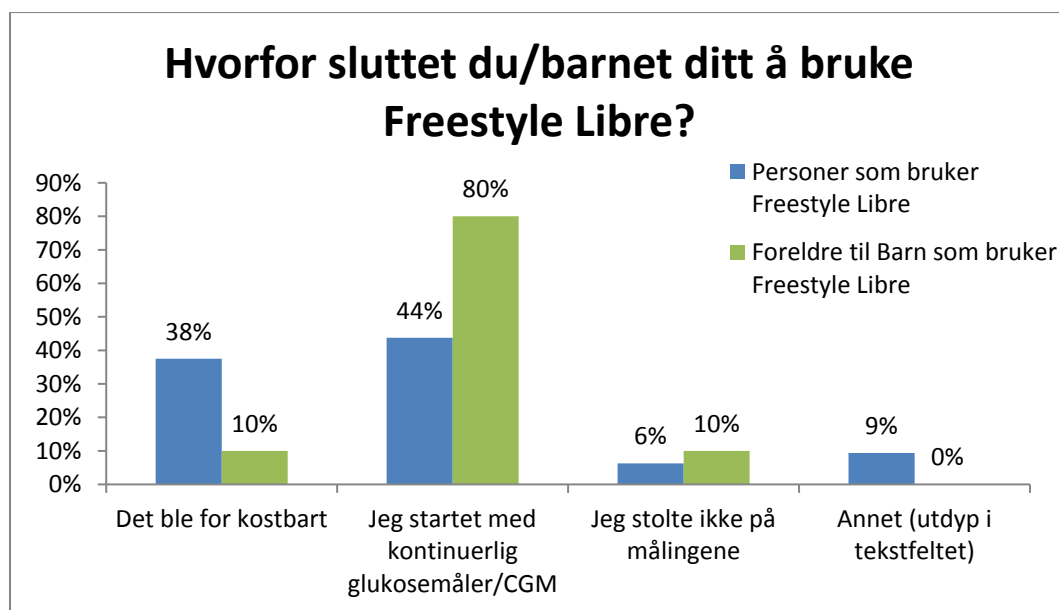


Figur 15: Endringer i HbA1c, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n = 141).

Informasjon om de som har sluttet med FL

Totalt i undersøkelsen svarte 42 respondenter at de hadde brukt FL tidligere, men sluttet. 38 prosent av «Personer som bruker FL selv» sluttet fordi det ble for kostbart (figur 16). 80 prosent av «Foreldre til barn med diabetes» rapporterer at de sluttet fordi de fikk tilbud om kontinuerlig glukosemåler

(figur 16). 42 respondenter er en liten gruppe, og det er dermed ikke grunnlag for å si at funnene gjenspeiler den generelle brukermassen.



Figur 16: Prosentvis fordeling av grunnen til å slutte med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =32) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n = 10).

Appendiks

Om forfatterne

Vilde Olsson er stipendiat i plantegenetikk ved Universitet i Oslo (UiO). Hun har selv diabetes type 1 og er aktiv som tillitsvalgt i Diabetesforbundet. Hun sitter blant annet som leder i Ungdiabetes Oslo og har i perioden høsten 2016 til høsten 2017 vært nasjonal leder i Ungdiabetes.

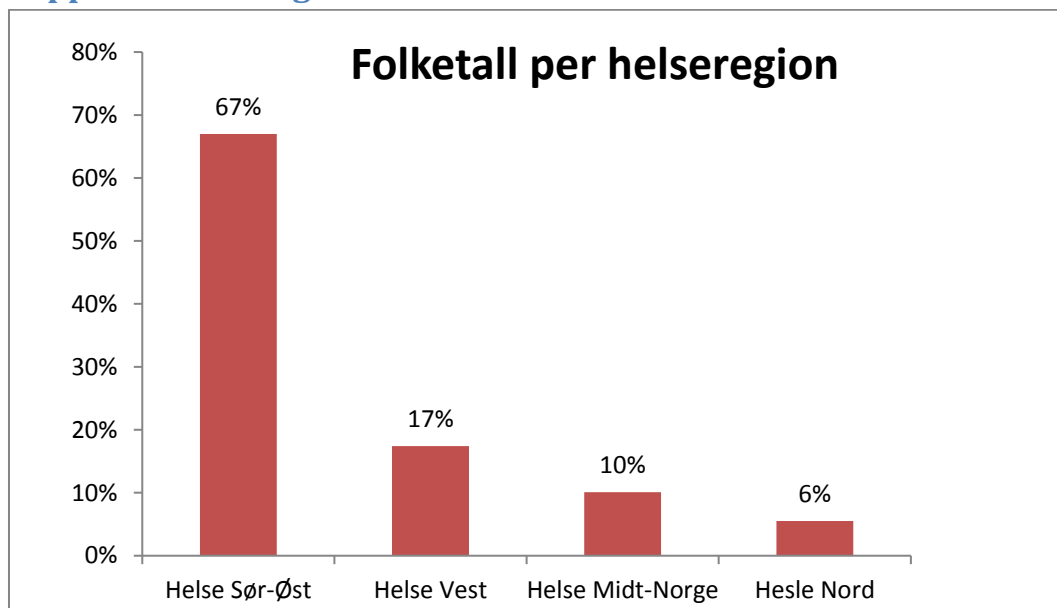
Linda Markham har mastergrad i Health Economics, Policy and Management fra Universitetet i Oslo (UiO). Hun er ansatt i Diabetesforbundet som politisk rådgiver.

Nina Rye, Nina Skille, og Bjørnar Allgot har bidratt med innspill og kommentarer.

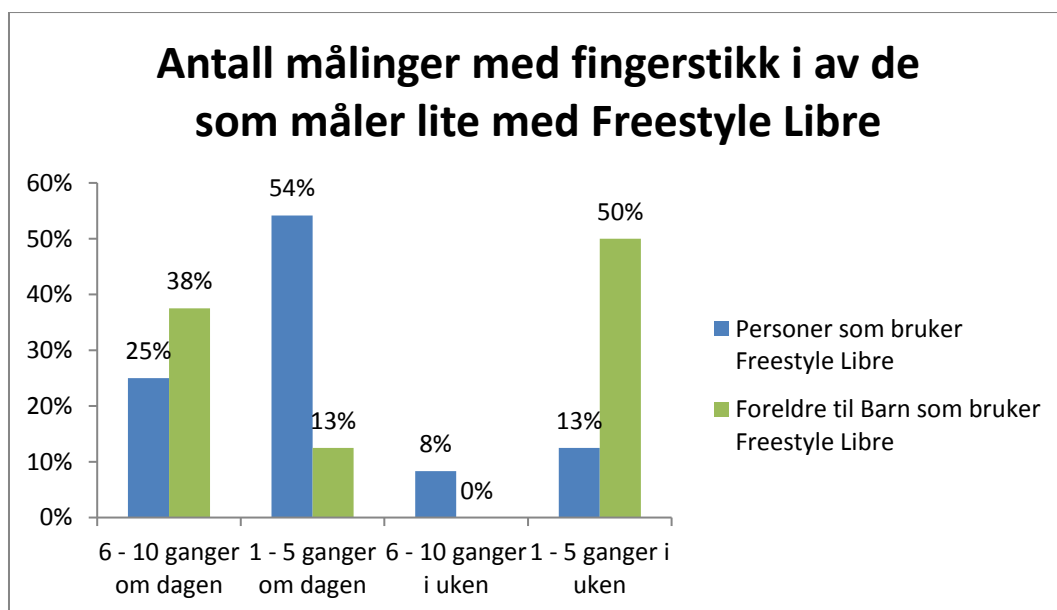
Takk til

Professor Trond Geir Jenssen, professor Kåre I. Birkeland og diabetessykepleier Gry Lillejordet for gjennomlesing og gode tilbakemeldinger på rapporten.

Supplementære figurer

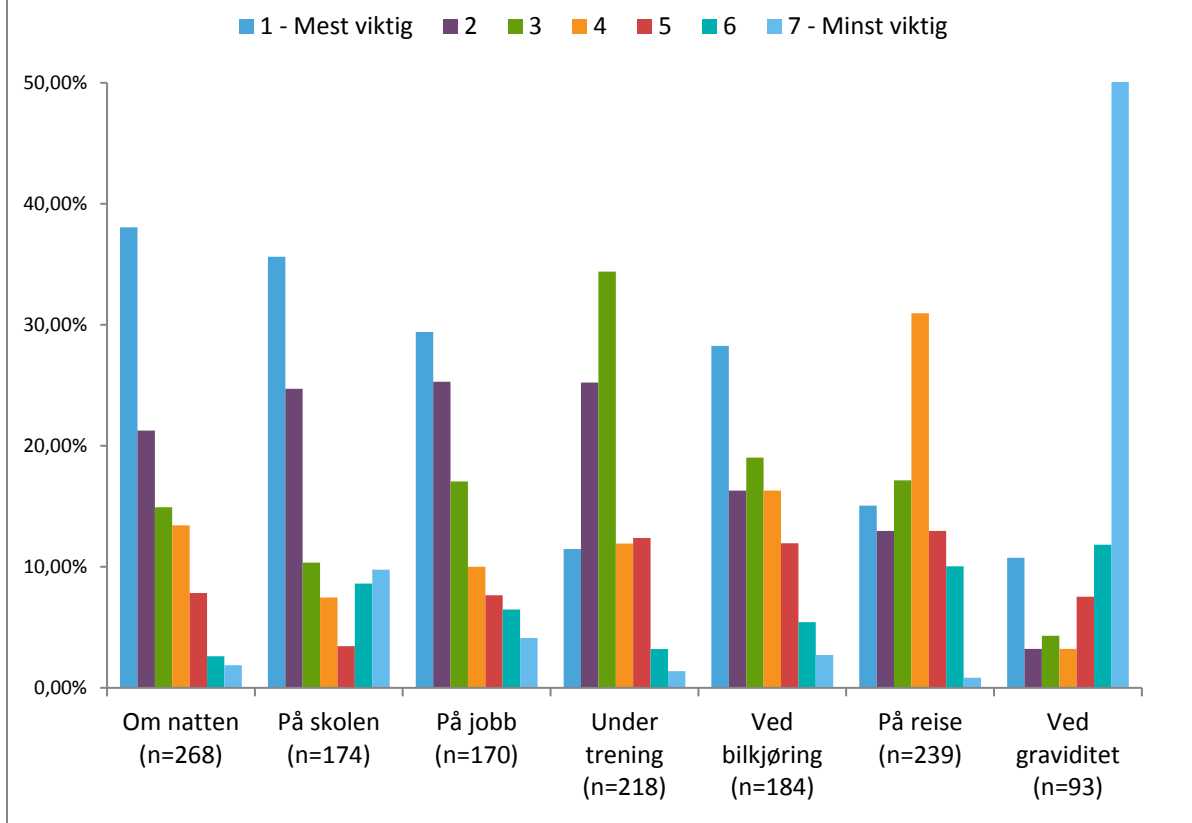


Supplementær figur 1: Prosentvis fordeling av folketall per helseregion i Norge per 1.1.2017. Kilde: SSB



Supplementær figur 2: Prosentvis fordeling av antall daglig fingerstikkmålingen av de som bruker FL til å måle blodglukose 9 eller færre ganger om dagen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =22) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =8)

Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel



Supplementær figur 3: Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel. Respondentene fikk muligheten til å rangere 7 situasjoner/arenaer hvor det å bruke FL er viktigst. (1 = mest viktig, 7 = minst viktig, ikke relevante situasjoner/arenaer rangeres ikke). Figuren viser usorterte data fra alle respondenter. Eventuelle feilkilder (som for eksempel at menn har rangert graviditet) kan forekomme. Ut i fra figuren kan vi se at FL er et viktig hjelpemiddel for flest om natten, på skole/jobb og ved bilkjøring. Alle situasjonene/arenaene ble rangert som «mest viktig» av noen respondenter, noe som indikerer at bruken av FL er individuell.

Oversikt over figurer

Figur 1: Antall tellende besvarelser i undersøkelsen fordelt på de to hovedgrupperingene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL».	7
Figur 2: Prosentvis fordeling av respondentenes alder, - og kjønnsfordeling i gruppen «Personer som bruker FL selv» (n = 232).	8
Figur 3: Prosentvis fordeling av Barnas aldersfordeling i gruppen «Foreldre med barn som bruker FL» (n =141).	8
Figur 4: Prosentvis fordeling av type diabetes i gruppene «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n=141).	9
Figur 5: Prosentvis fordeling av helseregion fordelt på «Personer som bruker FL» (n=229) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n=140).	9
Figur 6: Prosentvis fordeling på hvilke målemetode respondentene brukte før de fikk FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL»(n=141).	10
Figur 7: Prosentvis fordeling av hvor lenge respondentene har brukt FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=141).	11
Figur 8: Prosentvis fordeling av antall daglige vevsglukosemålinger gjort med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=219) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n= 137).	11
Figur 9: Prosentvis fordeling av respondentenes svar på om de bruker andre målemetoder enn FL, fordelt på «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker Freestyle». Det var mulig å kryse av for fler enn et svaralternativ.	12
Figur 10: Prosentvis fordeling av antall målinger med fingerstikkmetoden for respondenter som melder om å bruke «fingerstikkmetoden» i tillegg til FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=105) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =42).	12
Figur 11: Gjennomsnittlig poengsum av påstandene, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =141).	14
Figur 12: Prosentvis fordeling av respondenter som melder om endring i blodsukkerreguleringen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n 141)...	16
Figur 13: Prosentvis fordeling endringer i hendelser med høyt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =122).	16
Figur 14: Prosentvis fordeling endringer i hendelser med lavt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =122).	17
Figur 15: Prosentvis fordeling endringer HbA1c, fordelt på «Personer som bruker FL»(n =232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n = 141).	17
Figur 16: Prosentvis fordeling av grunnen til å slutte med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =32) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n = 10).	18

Referanseliste

1. Folkehelseinstituttet, *Diabetes in Norway*. 2009/2017, [data hentet 01.02.18] (<https://www.fhi.no/en/op/hin/health--disease/diabetes-in-norway---public-health-/>).
2. Strom, H., et al., *No increase in new users of blood glucose-lowering drugs in Norway 2006-2011: a nationwide prescription database study*. BMC Public Health, 2014. **14**: p. 520.
3. Diabetesforbundet, *LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults)*, [data hentet 06.02.18] (<https://www.diabetes.no/om-diabetes/lada/>)
4. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for diabetes*. 2017, [data hentet 01.02.18] (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>)
5. Sorensen, M., et al., *Cost of diabetes in Norway 2011*. Diabetes Res Clin Pract, 2016. **122**: p. 124-132.
6. Froisland, D.H., et al., *Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population-based study*. Acta Paediatr, 2013. **102**(9): p. 889-95.
7. Helsebiblioteket, *Kunnskapsbasert praksis*, [data hentet 01.02.18] (<http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>)
8. Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. *FreeStyle Libre flash glucose self - monitoring system: a single - technology assessment*. Norwegian Health (Folkehelseinstituttet). Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 066– 2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 3. mai 2018. Det er lagt inn tre nye metodevurderinger siden forrige oppdatering i april 2018 (merket med **gult**).

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 03. mai 2018 tas til orientering.

Stjørdal, 7. mai 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt per 3. mai 2018.

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepreis	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirimeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja

	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blincyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kypolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekomensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Epclusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja

	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Ikke besluttet enda
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016	Yervoy+Opdivo komb.	Ipilimumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvite	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Ikke besluttet enda
						Ja, men avhengig av

	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men anbud er riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezloutksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Ikke besluttet enda
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA*	ikke besluttet
	ID2017_006	Mavenciad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	Ikke besluttet enda
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	ikke besluttet enda
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	ikke besluttet enda
	ID2016_046	Tecentriq	atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	Ikke besluttet enda



Møtedato: 14. mai 2018

Vår ref.:
2018/221

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 07.05.2018

Sak 067– 2018 Eventuelt